Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Langzeitbeobachtungen von Serum-Eisen und Bromsulphaleinausscheidung bei CCl_4-gefütterten Hunden mit portocavaler Anastomose

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Wienke Schäfer, geb. Heine

aus Krefeld-Uerdingen

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Langzeitbeobachtungen von Serum-Eisen und Bromsulphaleinausscheidung bei CCl_4-gefütterten Hunden mit portocavaler Anastomose

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Wienke Schäfer, geb. Heine

aus Krefeld-Uerdingen

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg am 16. 7. 1968.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert
Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Streicher
Correferent: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit gewidmet

Langzeitbeobachtungen von Serum-Eisen und Bromsulphaleinausscheidung bei CCl_4-gefütterten Hunden mit portocavaler Anastomose.[+)]

[+)] Experimenteller Teil abgeschlossen: Juli 1964.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A	Einleitung	
I	a) Zur allgemeinen Klinik und Pathophysiologie einer experimentellen Leberschädigung	1
	b) Das Verhalten des Serumeisenstoffwechsels bei CCl_4-Vergiftung der Leber	2
	c) Das Verhalten des Bromsulphaleintestes bei CCl_4-Vergiftung	3-4
	d) Pathophysiologie des Pfortaderhochdruckes und der therapeutische Zweck einer portocavalen Shunt-Operation	4-5
II	Abgrenzung des Themas	5
B	Methoden	
I	Vorbereitung der Versuchstiere	6-7
II	Labortechnische Durchführung	8-11
III	Statistische Auswertung	12
C	Experimentelle Ergebnisse	
I	Allgemeine Befunde und Sektionsergebnisse	13-14
II	Ergebnisse der Serum-Eisen-Bestimmung	14-16
III	Ergebnisse des Bromsulphthalein-Testes	16-18
IV	Ergebnisse der histologischen Leberuntersuchung	18-23
D	Diskussion	23-26
E	Zusammenfassung	27-28

Seite

F Tabellen

Übersichtstabelle aller Hunde 29
Serum-Eisen 30
Bromsulphalein 31
Kontrolltiere 32
Hämoglobin 33
Medikamente und Mengenangaben über gefüttertes CCl_4 34-41

G Abbildungen und Röntgenaufnahmen 42-53

H Literaturverzeichnis 54-57

A Einleitung

I a) Zur allgemeinen Klinik und Pathophysiologie einer experimentellen Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff:

Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff und anderen Substanzen mit ähnlicher Flüchtigkeit und Fettlöslichkeit hat eine toxische Leberschädigung zur Folge. Diese Gifte werden in den Mitochondrien gefunden, und man nimmt an, daß sie in den Krebs'schen Zitronensäurezyklus störend eingreifen (27).
Bei Entstehung einer Leberverfettung infolge CCl_4-Vergiftung wurden als Ursache ebenso Störungen der Fermente angenommen, die zum Fettstoffwechsel in Beziehung stehen. Als erste histologische Veränderungen lassen sich degenerative Vorgänge an der Leberzelle nachweisen (3, 4, 6).
Man findet zentrolobuläre Nekrosen, verbunden mit peripherer fettiger Umwandlung (5, 7, 22, 27). ERICKSON (5) berichtet, daß CCl_4-Verabreichung bei Hunden eine Leberfunktionsbeeinträchtigung zeigte und bei Verabreichung des Giftes über mehrere Monate leichte bis mäßige zirrhotische Veränderungen auftraten. Nach 4 Monaten Fütterung von 2 - 5 ccm täglich ließ sich makroskopisch nicht die Zirrhose-Diagnose stellen. POPPER (27) sah eine Leberzirrhose bei Hunden nach 8-wöchiger Fütterung einer Nahrung, die 5 % CCl_4 enthält.
Die Regeneration des geschädigten Leberparenchyms nach einmaligen Gaben von CCl_4 tritt sehr bald ein. LEEVY u. Mit. berichten über Versuche an Ratten, daß bereits 5 Tage nach oraler Gabe von 0,2 ml CCl_4 pro 100 g Körpergewicht eine vollständige Wiederherstellung des Parenchyms erreicht war (22). GARDNER u. Mit. sahen bei Versuchen an Hunden eine beginnende Regeneration nach 3 oder 4 Tagen, eine vollständige Heilung war jedoch nach 5 Wochen noch nicht erreicht (7).

b) Das Verhalten des Serumeisenstoffwechsels bei CCl_4-Vergiftung der Leber:

Die Leber ist das bedeutsamste Speicherorgan für Eisen im Organismus. Daher ist es nicht verwunderlich, daß Erkrankungen der Leber infolge dieser wichtigen Stellung im Stoffwechsel auch zu Störungen im Eisenstoffwechsel führen (9, 27, 34).
Bei den Lebererkrankungen wird daher heute die Serum-Eisen-Bestimmung als diagnostische Routinemethode angesehen (1). Schon HEMMELER beschrieb 1939 die Erhöhung des Serum-Eisen-Spiegels bei infektiösen Hepatitiden als pathognomonisch (14). POPPER (27), HANFTOVÁ und SLAVIČEK (12), PETERSON (25), WÖHLER und SCHONLAU (37) berichten über entsprechende Befunde. Dagegen wird von denselben Autoren eine nicht signifikante Erhöhung des Serum-Eisen-Wertes bei Leberzirrhose, in Fällen von extrahepatischem Verschlußikterus und bei fettiger Infiltration der Leber angegeben.
REISSMANN (29) zeigte anhand experimenteller Untersuchungen an CCl_4-lebergeschädigten Hunden, daß eine zeitliche Beziehung zwischen dem Erscheinen von hepatozellulären Nekrosen und dem Serum-Eisen-Anstieg bestand, ja sogar die Höhe des Anstieges in linearer Relation zum Prozentsatz der histologisch nachgewiesenen Leberzellnekrosen stand.
HEILMEYER und WÖHLER (16) berichteten 1955 entsprechendes über einen Patienten mit akuter CCl_4-Vergiftung.
REISSMANN u. Mit. (29) folgern hieraus, daß die Serum-Eisen-Bestimmung somit ein zuverlässiger qualitativer Test zu sein scheint bei der Aufdeckung eines akuten Leberzellschadens. Hierbei folgt nach MATASSARIN u. Mit. (24) das Serum-Eisen nicht den anderen Leberfunktionsproben, sondern dem klinischen Bild. Ein erhöhter Serum-Eisen-Wert bei einer Lebererkrankung ist ein Zeichen für eine Leberzellzerstörung, und das Zurückgehen des Wertes folgt der Wiederherstellung des Lebergewebes. Die absoluten Serum-Eisen-Werte geben jedoch

keine unveränderliche quantitative Auskunft über die Ausdehnung des Leberzellschadens, da die Ausgangswerte und allgemeine Infektionen, die zu niedrigeren Werten neigen, zu berücksichtigende Faktoren sind (29).
BENDA u. Mit. (1) berichten, daß bei ihren Versuchen an Hunden mit CCl_4-Vergiftung die Höhe des Serum-Eisen-Spiegels von der Menge des verabreichten CCl_4 abhängig war, und sie den höchsten Anstieg bei Applikation von 4 ml CCl_4 pro kg Körpergewicht beobachteten. Jedoch fielen keine Unterschiede hinsichtlich der Applikationsart auf.
Obschon bereits frühzeitig verschiedene Theorien für den zugrundeliegenden Mechanismus der Hypersideraemie vorgeschlagen wurden (2, 14, 18, 19, 31, 33, 35), konnte inzwischen verschiedentlich nachgewiesen werden, daß die Serum-Eisen-Erhöhung eine Folge der Freisetzung von Ferritineisen aus den geschädigten Leberzellen ist (15, 20, 28).

c) Das Verhalten des Bromsulphalein-Testes bei CCl_4-Vergiftung:

ROSENTHAL und WHITE (30) führten 1924 die Prüfung des Exkretionsvermögens der Leber mit Hilfe des Farbstoffes Tetrabromphenolphtalein, kurz Bromsulphalein genannt, in die medizinisch-klinische Diagnostik ein.
Die Bromphalein-Probe ist einer der empfindlichsten Tests für die Erkennung eines Leberzellschadens und wird für wiederholte Untersuchungen zur Aufdeckung insbesondere auch von Schäden nach Einnahme hepatotoxischer Medikamente verwandt (23, 27, 36).
Das in die Gefäßbahn gebrachte Bromsulphalein erfährt eine Serumalbuminbindung, wodurch der Farbstoff sicher zur Leber transportiert wird. Intrahepatisch wird diese Verbindung wieder gelöst. In der Galleflüssigkeit wird der Farbstoff ausgeschieden. Die Geschwindigkeit des Verschwindens von Bromsulphalein aus dem Blut kennzeichnet die Aktivität der Leber (26).

Nach POPPER und LINDNER (23, 27) weisen Zirrhosen und auch Fettlebern ohne Zirrhosen häufig signifikante Bromsulphalein-Retentionen im Blut auf. Auch bei Hunden mit einer CCl_4-Vergiftung macht sich eine Brom-Retention bemerkbar (27).
GREMMEL (11) fand bei Hunden mit allgemeiner Fettsucht und Leberverfettung Retentionswerte von 7 bis 11 %.
Nach PILLER (26) gibt es mehrere Möglichkeiten, die zu fälschlich erhöhten Retentionen des Farbstoffes führen können, unter anderem:
1. Dosierungsfehler,
2. Veränderung des Plasmavolumens,
3. Zirkulatorische Einflüsse (Leberdurchblutung, Shunts),
4. Gestörte Aufnahme und Speicherung in den Leberzellen.
Nach GOLL (10) gibt der Test bei erhöhten Bilirubinwerten, bei Fieber, Herzerkrankungen und Hypalbuminaemien keine zuverlässigen Resultate.

d) Pathophysiologie des Pfortaderhochdruckes und der therapeutische Zweck einer portocavalen Shunt-Operation:

Der Pfortaderhochdruck ist die Folge eines intrahepatischen Blockes (13, 27, 32).
Als druckentlastender Ausweg zum oberen und unteren Hohlvenensystem werden variköse Kollateralgefäße eröffnet und ausgebildet, die zu einer lebensgefährlichen Blutung führen können. Die Verhütung einer solchen Varizenblutung ist die eigentliche chirurgische Indikation für die Anlegung eines portocavalen Shunts, dessen angestrebter therapeutischer Zweck die mechanische Umleitung des Pfortaderblutes zur Entlastung des gestauten Pfortadersystems sein soll.
POPPER sah nach Shuntoperationen beim Menschen ein Abweichen der Leberfunktionsproben sowohl nach oben als auch nach unten (27).

Nach SCHREIBER sprechen noch nicht bestätigte Anhaltspunkte für eine jedoch nur geringe Erhöhung des Serum-Eisen-Spiegels bei shuntoperierten, jedoch nicht lebergeschädigten Hunden (32).

II Abgrenzung des Themas:

Unsere Langzeitbeobachtungen von Serum-Eisen und Bromsulphaleinausscheidung wurden bei CCl_4-gefütterten Hunden vor und nach Anlegung einer portocavalen Anastomose durchgeführt. Die Bestimmung der Bromsulphaleinausscheidung während der Fütterungszeit sollte uns die Entstehung eines Leberparenchymschadens als Folge einer CCl_4-Vergiftung anzeigen.
Parallel hierzu wurden die Serum-Eisen-Werte bestimmt, deren Anstieg nach verschiedenen Autoren (1, 16, 24, 25, 29) ebenfalls ein Zeichen für eine Leberzellzerstörung sein sollte.
Durch die Bestimmung der Werte - nach Anlage einer portocavalen Anastomose - sollte versucht werden zu klären, ob nach Entlastung des portalen Kreislaufes eine Änderung der Meßgrößen gefunden und damit eine Regeneration von Lebergewebe oder eine weitere Zellzerstörung angenommen werden könnte.
Zu verschiedenen Zeitpunkten sollte der histologische Leberbefund mit den Leberfunktionsprüfungen verglichen werden.
Weiterhin sollte geprüft werden, ob durch Heraufsetzung der verfütterten Einzeldosis von CCl_4 bei verlängerter Fütterungszeit eine Leberzirrhose erreicht werden könnte.

B Methoden

I Vorbereitung der Versuchstiere:

a) Als Versuchstiere dienten uns 9 männliche und 2 weibliche Bastardhunde mit einem Gewicht zwischen 13,7 und 27,2 kg. Alle Tiere waren klinisch gesund. Die 2 weiblichen Tiere wurden vor Beginn der Versuche in Trapanalnarkose einer Röntgenkastrationsbestrahlung unterzogen (Dosis: 520 r).
2 Hunde (Nr. XI und XII) dienten uns als Kontrolltiere. Die übrigen 9 Tiere wurden mit Tetrachlorkohlenstoff gefüttert. Bei 7 wurde eine portocavale Seit-zu-Seit-Anastomose angelegt. 2 Tiere starben während der Fütterungszeit vor der Operation: Eins an einer Pneumonie, das andere an den Folgen eines perforierten Uterus, hervorgerufen durch eine Schwangerschaft, die trotz der Kastrationsbestrahlung eingetreten war.
3 Tiere starben einen Tag nach der Operation.
Bei 4 Tieren wurde zwischen 7 und 14 Wochen nach der ersten Operation durch eine zweite, die Seit-zu-Seit-Anastomose mittels Ligatur der Vena portae an der Leberpforte, in eine End-zu-Seit-Anastomose umgewandelt.
Die Zeitdauer der Fütterung betrug zwischen 38 und 60 Wochen, die Gesamtmenge des CCl_4 zwischen 274 und 480 g. Gegen Ende der Versuchszeit erhöhten wir die wöchentliche CCl_4-Gabe von 6 g auf 10 g. Der Tetrachlorkohlenstoff wurde in Gelatinekapseln oral 2 x wöchentlich verabreicht. Eine besondere Diät wurde bei den Tieren nicht eingehalten.

b) Allen Tieren wurde vor Beginn der Fütterung mit CCl_4 Blut abgenommen. Die gesamten Blutabnahmen erfolgten in nüchternem Zustand. Hierzu wurden die Tiere auf einem Tisch festgebunden. Die Gewinnung des Blutes erfolgte durch Venenpunktion an den Hinterläufen. Nach Beginn der Tetrachlorkohlenstoff-Fütterung wurden Blutabnahmen nach 11, 23, 31, 38, 46 Wochen und unmittelbar praeoperativ durchgeführt.

Nach Anlegung der Seit-zu-Seit-Anastomosen wurde Blut nach 2, 4, 6, 9 und 11 Wochen abgenommen.
Nach Umwandlung der Seit-zu-Seit-Anastomose in eine End-zu-Seit-Anastomose erfolgten weitere Blutabnahmen nach 2, 4 und 8 Wochen. Nach der letzten Blutabnahme wurden diese Tiere durch Trapanalüberdosierung abgetötet.
Alle Tiere, mit Ausnahme von Nr. XIV, wurden seziert.

c) Operationsmethode:

Eröffnung der Bauchhöhle durch rechtsseitigen Rippenbogenrandschnitt. Nach Abdrängen der Eingeweide erfolgte die Freilegung und Darstellung der Vena cava inferior und der Vena portae. Partielle Abklemmung der Vena cava und anschliessende Fenestrierung. Abklemmung der Vena portae leber- und intestinalwärts und Fenestrierung. Vereinigung von Pfortader- und Cavafenster mit atraumatischer Naht. Lösen aller Klemmen. Leber-P.E.. Schichtweiser Verschluß der Bauchdecke. Abdeckung der Wunde mit Nebacetin-Spray.

Alle Tiere wurden in Trapanalnarkose operiert. Sie waren intubiert und wurden mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch (Verhältnis 3 : 1) wechseldruckbeatmet. Die Tiere erhielten einen Tag vor der ersten Operation oral ein Nebennierenrindenhormonpräparat.
Intraoperativ bekamen alle Tiere eine Infusion mit 500 ml Sterofundin, 275 mg Reverin, 5 mg Purinor, 1 Ampulle BVK und 1 Ampulle Pancortex. Bei stärkeren Blutverlusten wurde ein Plasmaexpander zusätzlich gegeben.

Bei 4 Hunden (I, II, III und X) wurde 7, 11, 12 und 14 Wochen postoperativ eine erneute Laparotomie durchgeführt und mittels Ligatur der Pfortader die Seit-zu-Seit-Anastomose in eine End-zu-Seit-Anastomose umgewandelt. Es wurde wiederum eine Leber-P.E. durchgeführt. Intraoperativ erhielten die Tiere eine Infusion, postoperativ wurden sie, 12 - 14 Tage lang, täglich mit 500 mg Achromycin oral behandelt.

II Labortechnische Durchführung:

1.) der Serum-Eisen-Bestimmung:

Zur Bestimmung des Serum-Eisens wurde die sogenannte Mikromethode mit Eiweißfällung in einer Modifikation nach der bekannten Methode von LANDERS und ZAK (21) angewandt.

a) Prinzip:

Das Serum-Eisen wird nach der Freisetzung durch Säurehydrolyse, d. h. nach Ausfällung des Eiweißes mit Trichloressigsäure, mit Ascorbinsäure zu zweiwertigem Eisen reduziert und mit Bathophenantrolin (4,7-Diphenyl-1,10-phenantrolin) in Form der wasserlöslichen Sulfosäure zu einem roten Farbkomplex umgesetzt, dessen Extinktion bei 546 nm gemessen wird (Extinktions-Maximum bei 535 nm).

b) Arbeitsmethode:

Reinigung der Glaswaren:

Die Reagenzgläschen, Zentrifugenröhrchen und Pipetten wurden vor dem Gebrauch sorgfältig mit Chromschwefelsäure oder konzentrierter Salpetersäure gereinigt. Anschließend wurden die Geräte mit eisenfreiem Wasser gespült, gesondert verwahrt und nur für die Serum-Eisen-Bestimmung verwendet.

Blutentnahme:

Die Venenpunktion erfolgte mit Hilfe von eisenfreien Flügelkanülen. Etwa 8 ml Blut wurden in eisenfreien Reagenzgläschen aufgefangen und bei 3000 Umdrehungen 15 Minuten zentrifugiert. Das so gewonnene Serum wurde zur Serum-Eisen-Bestimmung weiter verarbeitet.

Arbeitsgang:

Erforderliche Reagenzien:

1.) Fixanol-Fe III-chlorid (Riedel de Haen)
2.) Bathophenantrolindisulfosäure, Dinatriumsalz (Fluka)
3.) Ascorbinsäure p.a.
4.) Salzsäure 25 %-ig
5.) Trichloressigsäure, 3-molar, p.a. (Merck)
6.) Na-acetat p.a. (Merck).

Herstellung der Lösungen:

1.) 2 n Salzsäure: 29 ml 25 %-ige HCl (6,85 n) mit Aqua bidestilata auf 100 ml auffüllen.

2.) 30 %-ige Na-acetatlösung: 50 g Natriumacetat mit Aqua bidestilata auf 100 ml auffüllen.

3.) 20 %-ige Ascorbinsäure: 20 mg Ascorbinsäure werden in 1 ml 30 %-iger Natriumacetatlösung gelöst. Diese Lösung muß für jede Bestimmung frisch angesetzt werden.

4.) Eisenreagenz: 30 mg Bathophenantrolin-disulfosäure-Dinatriumsalz werden in 100 ml Aqua bidestilata gelöst.

5.) Eisen-Standardlösung: Aus Eisen-Fixanollösung wird durch Verdünnung mit Aqua bidestilata eine 100 µg%-ige (= 100 %-ige) Standardlösung hergestellt.

Arbeitsweise:

In ein Mikrozentrifugenröhrchen werden pipettiert für die Serumprobe: 0,5 ml Serum und 0,1 ml 2 n HCl; für den Standardwert: 0,5 ml Standardlösung und 0,1 ml 2 n HCl; für den Leerwert: 0,5 ml H_2O und 0,1 ml 2 n HCl. Diese Proben werden gut gemischt und 20 Minuten stehen gelassen. Danach werden allen 3 Proben 0,1 ml 3 mol. Trichloressigsäure beigemischt. Die Serumprobe wird anschließend 10 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand muß absolut klar sein.

In ein ein - 2 ml fassendes Mikrozentrifugenröhrchen werden pipettiert

für die Serumprobe: 0,2 ml Überstand, 0,5 ml Ascorbinsäurelösung und 0,05 ml Eisenreagenz,

für den Standardwert: 0,2 ml der obigen Mischung, 0,05 ml Ascorbinsäurelösung und 0,05 ml Eisenreagenz,

für den Leerwert: 0,2 ml der obigen Mischung, 0,05 ml Ascorbinsäurelösung und 0,05 ml Eisenreagenz.

Alle Ansätze werden gut durchgemischt. Nach 10 Minuten wird die Extinktion der Serumprobe und des Standardwertes gegen den Leerwert bei 546 nm gemessen.

Berechnung: $\frac{E_{Serumprobe} - E_{Leerwert}}{E_{Standardwert} - E_{Leerwert}} \times 100 = \gamma\%$ Fe.

2.) des Bromsulphthaleintestes:

a) Prinzip:

Eine wässrige Lösung von Bromsulphthalein (Phenoltetrabromphthalein-dinatriumsulfonat) wird intravenös injiziert. Aus der nach 45 Minuten ermittelten Farbstoffretention im Serum läßt sich die Leberfunktion beurteilen. Das Bromsulphthalein wird von der normalen Leber so schnell ausgeschieden, daß nach dieser Zeit im Blut praktisch kein Farbstoff mehr nachgewiesen werden kann. Ist der Farbstoffgehalt erhöht, so läßt dies auf eine Leberschädigung schließen. Für die Durchführung des Testes sind 3 Blutentnahmen erforderlich: Eine unmittelbar vor der Injektion des Farbstoffes (Leerwert),
die zweite 1 Minute nach der Injektion,
die dritte 45 Minuten nach der Injektion.
Nach Abtrennung des Serums und anschließender Alkalisierung der mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Serumproben werden die Extinktionen der 1-Minuten-Probe gegen den Leerwert und die der 45-Minuten-Probe gegen den Leerwert in 10 mm-Küvetten bei 546 nm im Photometer "Eppendorf" gemessen.

b) Arbeitsmethode:

Erforderliche Reagenzien:

1.) 5 %-ige Bromsulphthaleinlösung (Merck)
(0,1 ml enthält 5 mg Phenoltetrabromphthaleinsulfonat);
2.) Physiologische Kochsalzlösung;
3.) 10 %-ige Natronlauge.

Blutentnahme:

Für die Bestimmung des Leerwertes (Probe I) werden dem nüchternen Tier 5 ml Blut aus der Vene eines Hinterlaufes entnommen. Durch dieselbe Kanüle werden 5 mg (0,1 ml) Bromsulphthalein pro kg Körpergewicht i.v. injiziert.

Eine Minute nach der Injektion des Farbstoffes werden erneut 5 ml Blut durch eine erneute Punktion mit einer neuen Nadel entnommen (Probe II).
45 Minuten nach der Farbstoffinjektion werden nochmals 5 ml Blut durch eine erneute Punktion gewonnen (Probe III).

Arbeitsgang:
Nachdem alle 3 Blutproben geronnen sind, wird das Serum durch scharfes Zentrifugieren (10 Minuten bei 3000 U./min.) abgetrennt.
Von jeder Serumprobe wird je 1 ml in 3, mit I, II und III bezeichnete Reagenzröhrchen pipettiert und mit jeweils 7,5 ml physiologischer Kochsalzlösung und 0,5 ml 10 %-iger Natronlauge gut durchgemischt und 5 Minuten stehen gelassen. Danach erfolgen die Extinktionsmessungen in 10-mm-Küvetten mit dem Filter Hg 546 nm im Photometer "Eppendorf".
Probe II gegen Probe I gemessen ergibt den Meßwert E_1, und Probe III gegen Probe I gemessen ergibt den Meßwert E_2.

Berechnung:

$$\frac{100 \cdot E_2}{E_1} = \text{\% Farbstoffretention.}$$

3.) Hämoglobinbestimmung:

a) Prinzip: Kaliumferricyanid oxydiert Hämoglobin zu Hämiglobin, das mit Kaliumcyanid einen stabilen Hämiglobincyanidkomplex bildet.

b) Arbeitsmethode: Die Bestimmungen wurden genau nach den Vorschriften für das Photometer "Eppendorf" durchgeführt.

III Statistische Auswertung:

Die statistischen Berechnungen wurden nach den Formeln von GEBELEIN und HEITE (8) ausgeführt:

$$\alpha = \frac{1}{n} \sum_{1}^{n} X_i$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{1}^{n} (\alpha - X_i)^2}{n - 1}}$$

In den Formeln bedeutet

α = Mittelwert des betreffenden Kollektivs (wo möglich, wurden die Werte aufgerundet)
X_i = Meßwert
n = Anzahl der Meßwerte
σ = Streuung des Kollektivs

Die Signifikanz zweier Untersuchungsreihen wurde nur da errechnet, wo es angebracht erschien. Hierfür lautet die Formel

$$Q = \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

$$Z = 3 + \frac{10}{n_1 + n_2}$$

Z = Zufallsgrenze, die zur Abgrenzung von Q dient.

C Experimentelle Ergebnisse:

I Allgemeine Befunde und Sektionsergebnisse:

Der Allgemeinzustand der Tiere war während der Fütterungszeit gut. 2 Tiere (Hund VI und X) zeigten zunehmend ein aggressives Verhalten. Wahrscheinlich ist hierfür nicht die CCl_4-Wirkung verantwortlich zu machen, sondern das Zusammenleben mehrerer Hunde in einem Stall.
Während der Versuchszeit vor der Operation starben 2 Tiere:
Hund IX an den Folgen eines perforierten Uterus, hervorgerufen durch eine Schwangerschaft, die trotz Kastrationsbestrahlung eingetreten war. Die übrigen Organe waren bei der Sektion makroskopisch unauffällig.
Hund XIV starb an den Folgen einer Pneumonie. Auch hier waren die übrigen Organe makroskopisch unauffällig.
Am 1. Tag nach Anlegen der portocavalen Seit-zu-Seit-Anastomose starben 3 Tiere:
Bei Hund VI ergab die Sektion eine nicht durchgängige Anastomose. Das Lumen der Pfortader war nur noch für eine Stecknadel durchgängig (intra operationem kam es bei Anlegen der Anastomosennaht zu einer starken Blutung, so daß erneut eine Übernähung notwendig wurde, die wohl zu dieser Einengung der Pfortader geführt hat).
Die Milz des Tieres war stark vergrößert, die übrigen Organe waren unauffällig. Hund VII starb an den Folgen einer Mesenterialvenenthrombose. Die Anastomose zwischen Vena cava und Vena portae war reizlos und durchgängig. Die übrigen Organe sahen auch bei diesem Tier makroskopisch unauffällig aus.
Hund XV starb infolge eines postoperativen paralytischen Ileus. Auch bei diesem Tier war die Anastomose gut durchgängig, die übrigen Organe ergaben makroskopisch ein unauffälliges Bild.

4 Tiere (Hund I, II, III und X) überlebten die operative Anlegung der Seit-zu-Seit-Anastomose und spätere Umwandlung in eine End-zu-Seit-Anastomose gut. Sie wurden 11 Wochen nach der letzten Operation mit einer Überdosis Trapanal ad exitum gebracht und seziert. Bei Hund I fanden sich ein großer atonischer Magen, eine geringe Menge von Ascites im Bauchraum, eine ausgeprägte Kollateralenbildung im Bereich der durchgängigen Anastomose und starke Organverwachsungen im Operationsgebiet. Die Organe der Hunde II und III sahen makroskopisch unauffällig aus.
Die Anastomosen bei diesen Tieren waren nicht durchgängig. Die Sektion von Hund X ergab eine derbe, höckrige Leber bei sonst makroskopisch unauffällig erscheinenden Organen. Die Anastomose war bei diesem Tier gut durchgängig. Die beiden nicht mit CCl_4 gefütterten Kontrolltiere (Hund XI und XII) überlebten die Operation gut. Hund XI starb durch eine Bißverletzung der Arteria temporalis, die zu einer tödlichen Blutung führte. Die Sektion ergab eine nicht durchgängige Anastomose, die von Intima bereits wieder überwachsen war. Hund XII wurde zunächst als Blutspender in einer anderen Versuchsreihe verwendet und später mit einer Überdosis Trapanal ad exitum gebracht.
Die Anastomose bei diesem Tier war gut durchgängig; an den übrigen Organen war makroskopisch kein pathologischer Befund zu erheben.
Bevor die Tiere I und X durch eine Überdosis Trapanal abgetötet wurden, injizierten wir - nach Vorlagerung einer Dünndarmschlinge in einen Mesenterialvenenast - 20 ccm einer 60 %-igen Urografinlösung und fertigten Röntgenbilder vom Shunt-Bereich an (siehe Bild 1 und 2, S.52 und 53).

II Ergebnisse der Serum-Eisen-Bestimmung:
(s. Tab. II, Abb. I, III - VI)

Als Ausgangswerte (0-Werte) dienten die Serum-Eisen-Bestimmungen bei 11 Hunden (mit Kontrolltieren) vor Beginn der

Fütterung mit CCl_4. Diese Werte schwankten zwischen 71 und 132 Gamma %.
Nach 11-wöchiger Fütterung von 6 g CCl_4 wöchentlich zeigte sich bei 7 von insgesamt 9 gefütterten Tieren ein Abfall des Serum-Eisen-Wertes.
Das weitere Verhalten des Serum-Eisens bis zum Operationstermin war sehr unterschiedlich.
Bei Hund I und II stiegen die Werte nach anfänglichem Absinken wieder an und lagen insgesamt gesehen höher als der Ausgangswert. Bei Hund III und VI lagen die Werte während der Fütterungzeit unter dem Ausgangswert, erreichten diesen jedoch wieder kurz vor der Operation. Die Werte von Hund VII und Hund X lagen während der ganzen Fütterungszeit höher als der Ausgangswert. Die Werte von Hund IX und XV nahmen während der Fütterung mit CCl_4 ab und lagen insgesamt gesehen tiefer als der Ausgangswert.
Bei Hund XIV sank der Serum-Eisen-Wert zunächst erheblich ab, um nach 31 Wochen Fütterung wieder zum Ausgangswert zurückzukehren.
Nach Anlegung der portocavalen Anastomose konnten nur noch bei 4 Hunden Serum-Eisen-Bestimmungen durchgeführt werden. Beim einzelnen Tier schwankten die Werte erheblich auf und ab. Erst nach Umwandlung der Seit-zu-Seit-Anastomose in eine End-zu-Seit-Anastomose zeigte sich bei Hund I und X sogleich ein stetiger Anstieg des Serum-Eisen-Wertes bis zur Tötung der Tiere. Der letzte Wert lag erheblich höher als der 0-Wert.
Bei Hund II und III sank der Wert nach der 2. Operation zunächst etwas ab, um jedoch dann - wie bei Hund I und X - weiterhin stetig anzusteigen. Bei Hund II lag der Endwert ebenfalls höher als der 0-Wert, bei Hund III geringgradig tiefer. Bei den Serum-Eisen-Bestimmungen ließ sich bei keinem Kollektiv zu keinem Zeitpunkt eine statistisch sichere Änderung gegenüber dem Ausgangswert nachweisen.
Das Verhalten der beiden Kontrolltiere war unterschiedlich.

Bei Hund XI sank der Serum-Eisen-Wert zunächst ab, um dann wieder anzusteigen, bei Hund XII lag der Wert 2 und 4 Wochen postoperativ tiefer als der Ausgangswert (s. Tab. IV).

III Ergebnisse des Bromsulphthalein-Testes:
(s. Tab. III, Abb. II, VII - X)

Als Ausgangswert wurde wiederum bei 11 Hunden (mit Kontrolltieren) der Bromsulphthaleintest durchgeführt. Dieser bewegte sich zwischen 0 und 5,67 % Retention. ($n = 11$; $\alpha = 1,8$; $\delta = \pm 2,0$).
Nach 11-wöchiger Fütterung von 9 Tieren mit CCl_4 lag der Retentionswert bei 3 Tieren nur geringgradig höher als der Ausgangswert, bei 2 Tieren erheblich höher, bei 3 etwas tiefer, bei 1 blieb er gleich hoch.
Nach insgesamt 23 Wochen Fütterung war der Retentionswert bei 5 Hunden weiterhin angestiegen, bei zweien blieb er gleich, bei weiteren 2 Tieren sank er erheblich gegenüber dem Vorwert ab, lag aber dennoch viel höher als der Ausgangswert. Nach weiteren 8 Wochen Fütterung sanken die Werte bei 4 Tieren wieder ab, bei dreien blieben sie unverändert, und bei 2 Tieren stiegen sie weiterhin geringgradig an. Nach insgesamt 38 Wochen Fütterung waren die Werte bei 7 Tieren eindeutig wieder angestiegen und lagen bei allen höher als der Ausgangswert. Bei einem Tier war der Wert wieder abgesunken und lag sogar tiefer als der O-Wert.
Nach weiteren 7 Wochen Fütterung lebten nur noch 7 Tiere. Bei 2 Tieren zeigte sich ein weiterer deutlicher Anstieg des Retentionswertes gegenüber dem Vorwert, bei vieren ein Abfall, und bei einem Tier blieb der Wert gegenüber dem Vorwert gleich. 2 Tiere wurden nach dieser Fütterungszeit operiert und starben am 1. Tag nach der Operation.
Bei den übrigen 5 Tieren lag der Retentionswert praeoperativ höher als der Vorwert und erheblich viel höher als der Ausgangswert. Die Operation wurde bei diesen Tieren jedoch

zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt: Bei zweien nach 52 Wochen, bei dreien nach 58 Wochen Fütterung mit CCl_4. In diesem Zeitraum von 52 bis 58 Wochen weisen die praeoperativen Werte eine Signifikanz gegenüber dem Ausgangswert auf ($n = 5$; $\bar{d} = 8{,}4$; $\delta = \pm 3{,}0$; $Q = 4{,}0$; $Z = 3{,}6$).

Nach der Operation lebten noch 4 Tiere. Bei Hund I und X lag der Retentionswert 2 Wochen postoperativ erheblich viel tiefer als der Vorwert und nur noch geringgradig über dem Ausgangswert. 4 Wochen postoperativ lag der Wert bei Hund I wieder sehr viel höher, bei Hund X war er nur geringgradig angestiegen.

Bei Hund II stieg der Retentionswert 2 Wochen postoperativ zunächst wenig an, um dann 4 Wochen postoperativ erheblich abzusinken.

Bei Hund III war der Wert 2 Wochen nach der Operation geringgradig abgefallen, der 4-Wochen-Wert lag jedoch noch viel tiefer als der Vorwert.

6 Wochen nach der 1. Operation lag der Retentionswert von Hund I wieder etwas tiefer als der Vorwert, stieg jedoch nach der Umwandlung in eine End-zu-Seit-Anastomose 2, 4 und 8 Wochen postoperativ zunächst auf das Doppelte, dann auf das Dreifache an.

Bei Hund II blieb der Wert ungeachtet der 2. Operation gleich hoch bis zur Tötung des Tieres.

Bei Hund II lag der postoperative 6-Wochen-Wert wieder etwas höher als der Vorwert, sank insgesamt 9 Wochen postoperativ erneut ab, um 2 Wochen nach Umwandlung in die End-zu-Seit-Anastomose um das Dreifache anzusteigen. Nach 4 Wochen sank er erheblich ab (unter den Vorwert), nach 8 Wochen wurde der 2-Wochen-Wert wieder erreicht.

Der Retentionswert des Bromsulphthaleins von Hund X lag 9 Wochen postoperativ erheblich höher als der Vorwert, nach 11 Wochen etwas tiefer, um 2, 4 und 8 Wochen nach der 2. Operation stetig anzusteigen. Der letzte Wert lag erheblich viel höher als der Ausgangswert. Zu einer statistisch signifikanten Er-

höhung kommt es nur bei dem Kollektiv 2 und 8 Wochen nach der Umwandlung in die End-zu-Seit-Anastomose (2 Wo.: n = 4; α = 10,5; β = $\pm$ 5,5; Q = 4,6; Z = 3,7; 8 Wo.: n = 4; α = 13,7; β = 9,4; Q = 3,9; Z = 3,7).
Die beiden Kontrolltiere zeigten auch bei der Bestimmung der Bromsulphthaleinretention ein unterschiedliches Verhalten. Bei Hund XI stieg der Wert 2 Wochen postoperativ erheblich an, lag aber 4 Wochen nach der Operation wieder um die Hälfte tiefer als der Vorwert. Der postoperative 2-Wochen-Wert von Hund XII war praktisch gleich dem Ausgangswert, war jedoch 4 Wochen postoperativ noch um einige Prozent angestiegen und lag jetzt wesentlich höher als der 0-Wert. Bei diesen beiden Tieren wurde die Seit-zu-Seit-Anastomose nicht in eine End-zu-Seit-Anastomose umgewandelt (s. Tab. IV).

IV Ergebnisse der histologischen Leberuntersuchung:

Färbemethoden: Trichrom, H.E. und Fe-Pearse
Hund I
Operationspräparat:
Die Leber weist einen regelrechten Aufbau auf. Die periportalen Felder sind nicht verbreitert, scharf begrenzt, ohne Infiltratzellen. Die Leberparenchymzellen zeigen - besonders acinusperipher - z. T. eine großtropfige Verfettung. Eisenpigment ist nicht nachweisbar.
Nebenbefund: Einzelzellnekrosen mit umgebender schütterer leukozytärer Infiltration (operationsbedingt).
Diagnose: Geringe Leberzellverfettung.

Präparat bei Anlegung der Ligatur:
Regelrechter Aufbau der Leber. Die periportalen Felder sind insgesamt etwas ausgezogen und verbreitert, jedoch scharf begrenzt und nicht infiltriert. An einigen Stellen finden sich sogenannte Pseudogallengangswucherungen. Kein Eisenpigment nachweisbar.

Nebenbefund: An mehreren Stellen Einzelzellnekrosen mit schütterer lympho- und leukozytärer Reaktion.
Diagnose: Verbreiterung der periportalen Felder ohne Infiltration.

Sektionspräparat:
Regelrechter Aufbau des Leberparenchyms. Die periportalen Felder sind etwas verbreitert, etwas verlängert, jedoch nicht zellig infiltriert. An der Acinusperipherie keine Abbauvorgänge. Vereinzelt acinusperiphere großtropfige Leberzellverfettung. Stärkere Blutstauung, besonders acinuszentral. Kein Eisenpigment nachweisbar.
Diagnose: Geringe Verbreiterung der periportalen Felder.

Hund II
Operationspräparat:
Excision sehr aus dem Randabschnitt herausgenommen. Periportale Felder z. T. verbreitert, z. T. normal angelegt. Keine zellige Infiltration. Acinusperipher keine Abbauerscheinungen. Einzelne Leberzellen sind großtropfig verfettet. Kein Eisenpigment nachweisbar.
Diagnose: Kein wesentlich pathologischer Befund.

Sektionspräparat:
Der Aufbau des Lebergewebes ist weitgehend erhalten. Die periportalen Felder sind etwas verbreitert und verlängert, jedoch nicht stärkerzellig infiltriert. Acinusperipher besteht in den Leberzellen eine teilweise stärkere großtropfige Verfettung. Keine Abbauerscheinungen. Kein Eisenpigment nachweisbar.
Diagnose: Verbreiterung der periportalen Felder. Acinusperiphere geringgradige Verfettung.

Hund III
Operationspräparat:
Die Leber zeigt einen normalen Aufbau. Die periportalen Felder sind nur oberflächlich verbreitert, in den zentralen

Leberpartien jedoch normal angelegt. Keine zellige Infiltration in den periportalen Feldern nachweisbar. Die acinusperipheren Leberzellen weisen keinen Abbau, jedoch umschrieben z. T. eine großtropfige Verfettung auf. Weiterhin finden sich als Nebenbefund sehr häufige Leberzellnekrosen mit umgebender leukozytärer Reaktion. Keine Eisenpigmentablagerung.
Diagnose: Kein wesentlich pathologischer Befund.

Präparat bei Anlegung der Ligatur:
Die Leber zeigt einen normalen Aufbau. Die periportalen Felder sind nicht verbreitert, nicht infiltriert. Die Acinusperipherie weist keinerlei Abbauvorgänge auf. Keine Verfettung von Leberparenchymzellen. Keine Eisenpigmentablagerungen.
Diagnose: Kein wesentlich pathologischer Befund.

Sektionspräparat:
Ausgesprochen starke, vorwiegend intermediäre groß- und mitteltropfige Verfettung der Leberparenchymzellen. Die periportalen Felder sind nicht verbreitert, nicht infiltriert. An der Acinusperipherie keine wesentlichen Abbauerscheinungen. Die periportalen Felder weisen in der Bindegewebsfärbung feine kollagene Fasern auf, die sich acinusperipher zwischen die Leberzellen vorschieben. An keiner Stelle jedoch erreichen die periportalen Felder sich untereinander oder haben zu einer Septierung des Lebergewebes geführt. Fleckförmige Eisenpigmentablagerung und einzelne großtropfige verfettete acinusperipher gelegene Leberzellen.
Diagnose: Stärkere Leberzellverfettung, beginnende periportale Fibrose.

Hund VI
Operationspräparat:
Im histologischen Schnitt ist ein periportales Feld getroffen, das einen normalen Aufbau zeigt, keine Abbauerscheinungen. Leberzellen ebenfalls normal. Keine Eisenpigmentablagerung.
Diagnose: Kein wesentlich pathologischer Befund.

Sektionspräparat:
Normaler Aufbau des Lebergewebes. Die periportalen Felder sind nicht verbreitert, nicht zellig infiltriert. Die Acinusperipherie ist scharf abgesetzt. Leberzellen ohne Zeichen einer Verfettung und Eisenpigmenteinlagerung.
Diagnose: Kein pathologischer Befund.

Hund VII
Operationspräparat:
Normaler Aufbau des Leberparenchyms. Die periportalen Felder sind geringgradig verbreitert, jedoch scharf abgesetzt, nicht völlig infiltriert. An der Acinusperipherie keine Abbauerscheinungen. Leberzellen nicht verfettet, ohne Eisenpigmentablagerung.
Diagnose: Kein wesentlich pathologischer Befund.

Hund X
Operationspräparat:
Die Leber zeigt einen normalen Aufbau. Die periportalen Felder sind etwas verbreitert und verlängert, jedoch scharf abgesetzt. Keine vermehrte Zellinfiltration. An der Acinusperipherie keinerlei Abbauerscheinungen. Die Leberparenchymzellen weisen keine Verfettung und eine geringe umschriebene fleckförmige Eisenpigmentablagerung auf.
Diagnose: Kein wesentlich pathologischer Befund.

Präparat bei Anlegung der Ligatur:
Hochgradige, praktisch vollständige großtropfige Leberzellverfettung des gesamten Parenchyms. Die periportalen Felder sind etwas verbreitert, jedoch scharf begrenzt. Es finden sich nur ganz vereinzelt feinste kollagene Bindegewebsfasern, die sich zwischen die stark verfetteten Leberzellen vorschieben. In der Acinusperipherie keinerlei Zeichen eines Abbaues. Umschriebene Eisenpigmentablagerung in verfetteten acinusperipher gelegenen Leberzellen.

Sektionspräparat:
Weitaus die meisten Leberzellen sind hochgradig, großtropfig verfettet. Lediglich acinuszentral finden sich Inseln von normal angelegtem Leberparenchym bzw. Leberzellen, die eine stärkere kleintropfige bis mitteltropfige Verfettung aufweisen. Die periportalen Felder sind scharf begrenzt, etwas verbreitert. An einigen Stellen geringgradige Ausziehung von kollagenen Bindegewebsfasern zwischen die Leberzellen. Stärker umschriebene Eisenpigmentablagerung in den Leberzellen.

Hund XV
Operations- und Sektionspräparat:
Die Leber weist einen normalen Aufbau auf. Die periportalen Felder sind nicht verbreitert, nicht zellig infiltriert, scharf abgesetzt. In der Acinusperipherie kein vermehrter Abbau. Leberzellen nicht verbreitert. Kein Eisenpigment.

Hund IX
Sektionspräparat:
Großtropfige acinusperiphere Leberverfettung, z. T. an kleinen umschriebenen Stellen mit einzelnen Leberzellnekrosen und leukozytären Abbaureaktionen. Stärkere Blutstauung mit z. T. Verschmälerung der Leberzellbalken, jedoch stets ohne acinuszentrale leukozytäre Reaktion. Die

periportalen Felder sind allgemein vollständig normal gestaltet, nicht verbreitert und vereinzelt lymphoplasmozelluläre Infiltrate. Eine bindegewebige Wucherung ist an keiner Stelle des Schnittes zu erkennen. Eisenpigment nicht nachweisbar.

D Diskussion

Durch Fütterung mit niedrigen Dosen CCl_4 über einen langen Zeitraum versuchten wir zunächst bei Hunden, eine Lebercirrhose zu erreichen. Dieser Versuch mißglückte. Histologisch konnte bei keinem der Tiere zu irgendeinem Zeitpunkt die Cirrhose-Diagnose gestellt werden, vielmehr fand sich bei 5 Tieren nur eine leichte bis schwere Leberzellverfettung.
POPPER (27) erreichte bei Verfütterung von 10 - 25 ml CCl_4 pro Woche über 5 - 12 Wochen eine Cirrhose. Wir fütterten zunächst 3,75 ml pro Woche über 19 bis 34 Wochen, später 6,25 ml pro Woche über 7 - 33 Wochen, da wir Langzeitbeobachtungen durchführen wollten.
Es ist anzunehmen, daß wir keine Cirrhose erreichten, weil wir zu kleine Einzeldosen über einen zu großen Zeitraum verfütterten, obwohl die Gesamtmenge des verfütterten CCl_4 im Durchschnitt gleich der von POPPER angegebenen Menge ist. Gleichzeitig wäre zu erwähnen, daß die Regeneration des durch CCl_4 geschädigten Leberparenchyms sehr bald eintritt, wie bereits GARDNER u. Mit. bei Versuchen an Hunden nachweisen konnten (7), und wir auch aus diesem Grunde zu keinem Zeitpunkt schwere Leberparenchymschädigungen nachweisen konnten, weil das Gewebe zwischen den Fütterungen genügend Zeit zur Regeneration hatte.

Die Bromsulphalein-Probe, eine der empfindlichsten Teste für die Erkennung eines Leberzellschadens (23, 27, 36), wies bei dem praeoperativen Kollektiv eine deutliche Signifikanz gegenüber dem Ausgangswert auf, obwohl histologisch nur eine geringe Leberschädigung im Sinne einer Fettleber gefunden wurde. Diese Befunde bestätigen Angaben in der Literatur, wo Cirrhosen und auch Fettlebern ohne Cirrhosen mit häufig signifikanten Bromsulphalein-Retentionen beschrieben werden (23, 27). GREMMEL (11) fand bei Hunden mit allgemeiner Fettsucht und Leberverfettung Retentionswerte von 7 - 11 %. Diese Werte entsprechen unseren praeoperativen Befunden.
Postoperativ zeigte sich bei den überlebenden Tieren zunächst ein unterschiedliches Verhalten. Erst nach Umwandlung in die End-zu-Seit-Anastomose ergab sich 2 und 8 Wochen nach der Umwandlung eine statistisch signifikante Erhöhung des Bromsulphaleinwertes gegenüber dem Ausgangswert. Eine Abhängigkeit von der Durchgängigkeit der Anastomose ließ sich nicht mit Sicherheit nachweisen, obwohl die Hunde mit durchgängigen Anastomosen im einzelnen gesehen etwas höhere Retentionswerte aufwiesen als die Tiere mit bereits wieder verwachsener Anastomose.
Auch bei den beiden Kontrolltieren konnte die Höhe des Bromsulphaleinwertes nicht in Abhängigkeit von der Durchgängigkeit der Anastomose gebracht werden, da durch die geringe Anzahl der Tiere (2 Stück) eine statistische Auswertung nicht möglich war. Auffallend ist jedoch ein Anstieg des Bromwertes nach Anlegung der Seit-zu-Seit-Anastomose, der auf das Operationstrauma zurückgeführt werden könnte (32).
In der Literatur wird von POPPER, HANFTOVÁ und SLAVIČEK, PETERSON, WÖHLER und SCHONLAU über eine nicht signifikante Erhöhung des Serum-Eisen-Wertes bei Lebercirrhose, in Fällen von extrahepatischem Verschlußikterus und bei fettiger Infiltration der Leber berichtet (12, 25, 27, 37).

Auch wir konnten bei keinem Kollektiv zu irgendeinem Zeitpunkt eine signifikante Erhöhung des Serum-Eisen-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nachweisen. Diese Befunde stimmen indirekt mit denen von REISSMANN (29) an CCl_4 lebergeschädigten Hunden überein, der nur bei hepatozellulären Nekrosen eine Erhöhung des Serum-Eisens sah. Besonders hervorzuheben ist, daß wir auch nach Anlegung der portocavalen Anastomose keine signifikanten Erhöhungen des Serum-Eisens fanden.
Bei Hund III und Hund X konnten histologisch geringe bis stärkere umschriebene fleckförmige Eisenpigmentablagerungen in der Leber nachgewiesen werden. Bei Hund III zeigten sich jedoch gleichzeitig keine auffälligen Erhöhungen des Serum-Eisen-Wertes, während Hund X zum Zeitpunkt der stärksten Eisenpigmentablagerung auch den höchsten Serum-Eisen-Wert aufwies. Dieser Befund stimmt mit Literaturangaben überein, wo Eisenpigmentablagerungen bei allen möglichen Formen von Praecirrhosen beschrieben werden (17). Zusammenfassend muß jedoch gesagt werden, daß bei unseren Versuchen keine eindeutige Parallelität zwischen dem Verhalten des Serum-Eisens und Eisenablagerungen in der Leber gefunden werden konnte.
Der Eisenwert weist bei den Kontrolltieren postoperativ ein unterschiedliches Verhalten auf. Bei dem Tier, dessen Anastomose (bei der Sektion) nicht durchgängig war, fällt der Eisenwert zunächst auf fast die Hälfte des Ausgangswertes ab und erreicht nach 2 weiteren Wochen wieder den Ausgangswert. Bei dem 2. Tier, dessen Anastomose glatt durchgängig war (bei der Sektion), liegt der 1. postoperative Wert (2 Wochen) in Höhe des Ausgangswertes, um nach weiteren 2 Wochen auf die Hälfte des Wertes abzusinken.
Da die Befunde bei Hund X sich von denjenigen der übrigen Tiere unterscheiden, sollen diese im Folgenden gesondert besprochen werden:

Das Tier unterschied sich in Alter, Gewicht und Allgemeinverhalten nicht von den anderen Hunden. Allerdings wurde ihm die zweithöchste Dosis an CCl_4 verabreicht. (Die höchste Dosis erhielt Hund VI. Er starb jedoch einen Tag nach der ersten Operation). Nach Fütterung mit CCl_4 wies Hund X praeoperativ eine Bromsulphalein-Retention von 11 % auf. Nach zwischenzeitlichem Wiederabsinken stieg der Wert nach Umwandlung in die End-zu-Seit-Anastomose weiter bis zu 25 % an. Auch der Serum-Eisen-Wert lag praeoperativ wesentlich höher als der Ausgangswert und stieg nach Anlegung der End-zu-Seit-Anastomose weiterhin stark an. Die Sektion ergab eine derbe, höckrige Leber, die sich histologisch als hochgradige Fettleber mit vermehrter Eisenpigmentablagerung erwies. Das weitere Fortschreiten der Leberschädigung nach der Operation bzw. Anlegung der Ligatur (gemessen an Brom, Eisen und Histologie) ist auffällig und stimmt mit dem Anstieg des Bromwertes bei dem Kollektiv 2 und 8 Wochen nach der Umwandlungsoperation überein. Ähnliche Befunde sah SCHREIBER (32) bei nichtgefütterten Tieren nach Anlegung einer portocavalen Anastomose.

E Zusammenfassung

Durch Langzeitbeobachtungen von Serum-Eisen- und Bromsulphaleinausscheidung bei CCl_4-gefütterten Hunden sollte uns die Entstehung eines Leberparenchymschadens angezeigt werden.
Weiterhin sollte geklärt werden, ob sich die oben genannten Meßgrößen nach Anlegung einer portocavalen Anastomose ändern würden.

Zunächst wird auf die allgemeine Klinik und Pathophysiologie einer experimentellen Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff hingewiesen. Nach der Besprechung des Verhaltens von Serum-Eisen und des Bromsulphaleintestes bei einer solchen Schädigung wird kurz auf die Pathophysiologie des Pfortaderhochdruckes und den therapeutischen Zweck einer portocavalen Shunt-Operation eingegangen.
In der Versuchsanordnung wird über Tiermaterial, Zeit und Menge des gefütterten CCl_4, Operationsmethode, prae- und postoperative Behandlung der Tiere, sowie die Gewinnung des Untersuchungsmaterials berichtet.

Ausführlich wird auf die labortechnische Durchführung der Serum-Eisen-Bestimmung und des Bromsulphaleintestes eingegangen.
Unter "E x p e r i m e n t e l l e E r g e b n i s s e" werden allgemeine Beobachtungen während der Versuchszeit sowie die Sektionsergebnisse angeführt.
Genauer wird auf das Verhalten des Serum-Eisens und Bromsulphaleintestes während der Fütterungsperiode sowie vor und nach Durchführung der Shunt-Operationen eingegangen.
Die statistische Auswertung ergab bei keinem Kollektiv und zu keinem Zeitpunkt signifikante Änderungen des S e r u m - E i s e n - W e r t e s gegenüber dem Ausgangswert.

Die Bestimmung des B r o m s u l p h a l e i n w e r - t e s zeigte eine signifikante Änderung bei dem Kollektiv unmittelbar praeoperativ, d. h. nach einer 52- bis 58-wöchigen Fütterung mit CCl_4 und 2 und 8 Wochen nach Umwandlung der Seit-zu-Seit-Anastomose in eine End-zu-Seit-Anastomose. Die histologischen Untersuchungen ergaben zu keinem Zeitpunkt eine manifeste Leberschädigung mit Ausnahme von Hund X. Dieses Tier zeigte nach Anlegung der Anastomose ein deutliches Ansteigen des Bromsulphalein- und Serum-Eisen-Wertes. Weiterhin konnte mikroskopisch und makroskopisch eine Leberschädigung nachgewiesen werden.

F Tabellen

Tab. I: Übersichtstabelle aller Hunde

			Ausg. Gew.	Ges.Menge gef.CCl_4	Anlage d. S.zu S.-Anast.	Anlage d. Ligatur	Überlebens-zeit bis	Anastomose	Bemerkungen
Hund	I	♀	13,7	444 g	nach 58 Wo.Fütt.	6 Wo.postop.	8 Wo. postlig.	durchgängig	getötet, sez.
Hund	II	♂	17,5	384 g	52 Wo.	11 Wo.	8 Wo. postlig.	nicht d.g.	getötet, sez.
Hund	III	♂	17,6	420 g	52 Wo.	9 Wo.	8 Wo. postlig.	nicht d.g.	getötet, sez.
Hund	VI	♂	20,2	480 g	58 Wo.	Ø	1 Tag postop.	nicht d.g.	gestorb., sez., Ursache unbek.
Hund	VII	♂	22,4	324 g	46 Wo.	Ø	1 Tag postop.	durchgängig	gest., sez., Mesent.Ven.Thromb.
Hund	IX	♀	19,3	264 g	Ø	Ø	40 Wo. Fütt. Z.	Ø	gest. an Bauchhöhlenschwang.
Hund	X	♂	24,2	472 g	58 Wo.	11 Wo.	8 Wo. postlig.	durchgängig	getötet, sez.
Hund	XIV	♂	24,4	304 g	Ø	Ø	38 Wo. Fütt. Z.	Ø	gest. an Pneumonie, sez.
Hund	XV	♂	26,0	356 g	46 Wo.	Ø	1 Tag postop.	durchgängig	gest. an paralyt. Ileus, sez.
Kontrolltiere:									
Hund	XI	♂	27,2	nicht gefütt.	sofort	Ø	6 Wo. postop.	nicht d.g.	Tod durch Verblut.aus A.temp.,sez.
Hund	XII	♂	22,2	nicht gefütt.	sofort	Ø	7 Wo. postop.	durchgängig	Tod durch Entblut. für HLM, sez.

Tab. II: Serum-Eisen

Die Werte werden in γ % angegeben.

	vor Fütt.	nach 11 Wo.	nach 23 Wo.	nach 31 Wo.	nach 38 Wo.	nach 46 Wo.	nach 52 Wo.	nach 58 Wo.	2 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	9 Wo.	11 Wo.	2 Wo.	4 Wo.	8 Wo.
									postoperativ						postlig.	
Hund I	83	73	79	94	65	109		96	92	119	61			68	97	127
Hund II	71	66	108	105	142	114	75		91	67		45	95	72	73	121
Hund III	125	108	92	91	97	88	124		89	56	61	125		72	81	117
Hund VI	132	84	109	91	117	75		135								
Hund VII	78	97	94	100	101	97								150	191	202
Hund IX	129	107	112	100	76			120	127	183		112	106			
Hund X	74	148	81	118	118	100										
Hund XIV	132	58	76	142												
Hund XV	121	100	75	75	96	75										
n	11	9	9	9	8	7	n 5 (52-58 Wo.wurden zusammengefaßt)		4	4	2	3	2	4	4	4
α	106,1	93,4	91,8	101,8	101,5	94,0	α 110,0		99,8	106,3	61,0	94,0	100,5	90,5	110,3	141,8
$\sigma \pm$	24,7	27,2	14,8	19,0	24,4	15,4	$\sigma \pm$ 22,9		18,2	57,2				39,7	54,5	40,4

Tab. III: Bromsulphalein-Retention

Die Werte werden in % Retention angegeben.

	vor Fütt.	nach 11 Wo.	nach 23 Wo.	nach 31 Wo.	nach 38 Wo.	nach 46 Wo.	nach 52 Wo.	nach 58 Wo.	2 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	9 Wo.	11 Wo.	2 Wo.	4 Wo.	8 Wo.
									postoperativ						postlig.	
Hund I	1,1	2,4	7,7	0,0	5,5	0,0		10,7	2,4	7,8	5,8			10,6	10,2	15,3
Hund II	2,3	3,1	6,2	4,1	7,5	3,9	8,4		9,7	3,1		0,0	3,6	3,5	3,3	3,1
Hund III	2,8	0,0	0,0	0,0	5,2	8,0	8,7		7,1	3,7	5,8	3,6		11,2	4,3	10,8
Hund VI	1,6	0,0	3,5	3,4	0,0	0,0		3,4								
Hund VII	1,3	10,8	5,7	4,8	10,2	7,8										
Hund IX	0,0	0,0	2,7	1,2	3,4			11,0	2,5	3,8		9,5	6,7	16,7	17,4	25,7
Hund X	0,0	7,9	3,5	3,3	4,4	2,0										
Hund XIV	0,0	1,5	3,8	4,8												
Hund XV	5,7	4,6	4,5	5,0	9,1	22,8										
n	11	9	9	9	8	7	n 5 (52-58 Wo.wurden zusammengefaßt)		4	4	2	3	2	4	4	4
α	1,8	3,4	4,2	3,0	5,7	6,4	α 8,4		5,4	4,6	5,8	4,4	5,2	10,5	8,8	13,7
$\beta \pm$	2,0	3,8	2,2	2,0	3,3	7,9	$\beta \pm$ 3,0		3,6	2,1				5,5	6,5	9,4
							Q 3,96							Q 4,6		3,9
							Z 3,63							Z 3,7		3,7

Tab. IV: Kontrolltiere - Serum-Eisen

Die Werte werden in γ % angegeben.

	praeop.	2 Wo. postop.	4 Wo. postop.
Hund XI	106	58	100
Hund XII	116	104	53

Bromsulphalein-Retention

Kontrolltiere
Die Werte werden in % Retention angegeben.

	praeop.	2 Wo. postop.	4 Wo. postop.
Hund XI	0,0	11,3	5,2
Hund XII	5,1	5,0	8,8

Tab. V: Hämoglobin (Werte in g)

Die Bestimmungen wurden photometrisch durchgeführt.

		O-Wert	nach 11 Wo.	nach 23 Wo.	nach 31 Wo.	nach 38 Wo.	nach 46 Wo.	nach 52 Wo.	nach 58 Wo.	2 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	9 Wo.	11 Wo.	2 Wo.	4 Wo.	8 Wo.
										p o s t o p e r a t i v				postop.	postlig.		
Hund	I	16,5	17,46	17,28	16,56	15,48	16,74		14,76	13,32	14,40	16,20			14,40	15,48	13,32
Hund	II	14,76	14,94	15,48	13,32	14,76	13,68	14,04		12,24	15,48		14,40	12,78	15,84	13,86	14,76
Hund	III	19,08	16,56	18,0	16,92	16,92	18,36	19,09		15,84	16,38	17,64	18,72		16,92	16,20	18,0
Hund	VI	15,3	17,64	16,92	16,92	21,60	17,10		17,28	†							
Hund	VII	12,96	17,64	16,20	16,20	15,3	16,74	†									
Hund	IX	17,1	15,66	17,64	14,22	16,20	†										
Hund	X	15,66	17,82	15,85	17,10	16,56	18,72		17,64	14,40	14,76		16,20	18,36	15,84	16,56	16,20
Hund	XI	17,82								10,62	16,74						
Hund	XII	16,38								13,86	15,48						
Hund	XIV	21,36	14,76	14,76	16,74	†											
Hund	XV	18,36	12,6	14,22	15,84	16,92	14,22										

Tab. VI:

Medikamente

Hund I

Praeop.: 20 mg Scherisolon oral
Narkose: 565 mg Trapanal
Operation
Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
5 mg Purinor
2 ccm BVK Roche
1 ccm Pancortex
200 ml Makrodex 6 %
1/8 mg Strophanthin

Postop.
1. Tag:
Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
2 ccm BVK Roche
1/8 mg Strophanthin
2. Tag:
Infusion: 500 ml Laevulose
275 mg Reverin
500 mg Redoxon
2 ml BVK Roche
1/8 mg Strophanthin
1 Ampulle Fortecillin i.m.

Ligatur-Op.

Narkose: 450 mg Trapanal
Infusion: 250 ml Sterofundin
275 mg Reverin
Nachbehandlung 14 Tage lang mit täglich 500 mg Achromycin oral.

Tab. VI:

Medikamente

Hund I

Praeop.: 20 mg Scherisolon oral
Narkose: 565 mg Trapanal
Operation
Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
5 mg Purinor
2 ccm BVK Roche
1 ccm Pancortex
200 ml Makrodex 6 %
1/8 mg Strophanthin

Postop.
1. Tag:
Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
2 ccm BVK Roche
1/8 mg Strophanthin
2. Tag:
Infusion: 500 ml Laevulose
275 mg Reverin
500 mg Redoxon
2 ml BVK Roche
1/8 mg Strophanthin
1 Ampulle Fortecillin i.m.

Ligatur-Op.

Narkose: 450 mg Trapanal
Infusion: 250 ml Sterofundin
275 mg Reverin
Nachbehandlung 14 Tage lang mit täglich 500 mg Achromycin oral.

Medikamente

Hund II

Praeop.: 15 mg Ultracorten H oral
Narkose: 475 mg Trapanal

Operation

Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
5 mg Purinor
2 ml BVK Roche
1 ml Pancortex

Postop.
1. Tag:
Infusion: 150 ml Sterofundin
2 ml BVK Roche
9 ml Kaliumlactat (1 ml = 1 mäq)
1 Ampulle Fortecillin i.m.
2. Tag:
Dextrose oral
1 Ampulle Fortecillin i.m.

Ligatur-Op.

Narkose: 525 mg Trapanal
Infusion: 150 ml Laevulose
275 mg Reverin

Nachbehandlung 14 Tage lang mit täglich 500 mg Achromycin oral.

Medikamente

Hund III

Praeop.: 15 mg Scherisolon oral
Narkose: 675 mg Trapanal

Operation

Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
5 mg Purinor
2 ml BVK Roche
1 ml Pancortex
125 ml Rheomakrodex 10 %

Postop.
1. Tag:
Dextrose oral
1 Ampulle Fortecillin i.m.
2. Tag:
Infusion: 500 ml Sterofundin
500 mg Redoxon
2 ml BVK Roche
8 ml Kaliumlactat (1 ml = 1 mäq)
1 Ampulle Fortecillin i.m.
3. Tag: 1 Ampulle Fortecillin i.m.
4. Tag: 1 Ampulle Fortecillin i.m.

Ligatur-Op.

Narkose: 500 mg Trapanal
Infusion: 150 ml Laevulose
275 mg Reverin

Nachbehandlung 14 Tage lang mit täglich 500 mg Achromycin oral.

Medikamente

Hund VI

Praeop.: 20 mg Scherisolon oral
Narkose: 1000 mg Trapanal

Operation

Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
5 mg Purinor
2 ml BVK Roche
1 ml Pancortex
1/8 mg Strophanthin
250 ml Makrodex 6 %

Postop.
1. Tag: Exitus letalis

Hund VII

Praeop.: Ø
Narkose: 1400 mg Trapanal

Operation

Infusion: 1000 ml Ringerlösung
275 mg Reverin
10 mg Cortison
5 mg Purinor
2 ml BVK Roche
1 ml Pancortex

Postop.

1. Tag: Exitus letalis

Medikamente

Hund X

Praeop.: 20 mg Scherisolon oral
Narkose: 700 mg Trapanal

Operation

Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
5 mg Purinor
2 ml BVK Roche
1 ml Pancortex

Postop.

1. Tag:
Infusion: 500 ml Sterofundin
500 mg Redoxon
8 ml Kaliumlactat (1 ml = 1 mäg)
1 Ampulle Fortecillin i.m.
2. Tag:
1/8 mg Strophanthin i.v.
1 Ampulle Fortecillin i.m.
3. Tag: 1 Ampulle Fortecillin i.m.
4. Tag: 1 Ampulle Fortecillin i.m.
5. Tag: 1/8 mg Strophanthin i.v.
1 Ampulle Fortecillin i.m.
6. Tag:
Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
5 mg Purinor
2 ml BVK Roche
1 ml Pancortex
1/8 mg Strophanthin

Ligatur-Op.

Narkose: 500 mg Trapanal
Infusion: 150 ml Laevulose
275 mg Reverin

Nachbehandlung 14 Tage lang mit täglich 500 mg Achromycin oral.

Medikamente

Hund XV

Praeop.: 15 mg Ultracorten H oral
Narkose: 600 mg Trapanal

Operation

Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
5 mg Purinor
2 ml BVK Roche
1 ml Pancortex

Postop.
Infusion: 500 ml Rheomakrodex 10 %
1/8 mg Strophanthin

1. Tag: Exitus letalis.

Medikamente

Kontrolltiere

Hund XI

Praeop.: Ø
Narkose: 650 mg Trapanal

Operation

Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
5 mg Purinor
2 ml BVK Roche
1 ml Pancortex

Postop.

1. Tag:
Infusion: 500 ml Laevulose
275 mg Reverin
2 ml BVK Roche
10 mg Cortison
5 ml Purinor

2. Tag:
275 mg Reverin i.v.
2 ml BVK Roche i.v.

Hund XII

Praeop.: Ø
Narkose: 550 mg Trapanal

Operation

Infusion: 500 ml Sterofundin
275 mg Reverin
5 mg Purinor
2 ml BVK Roche
1 ml Pancortex

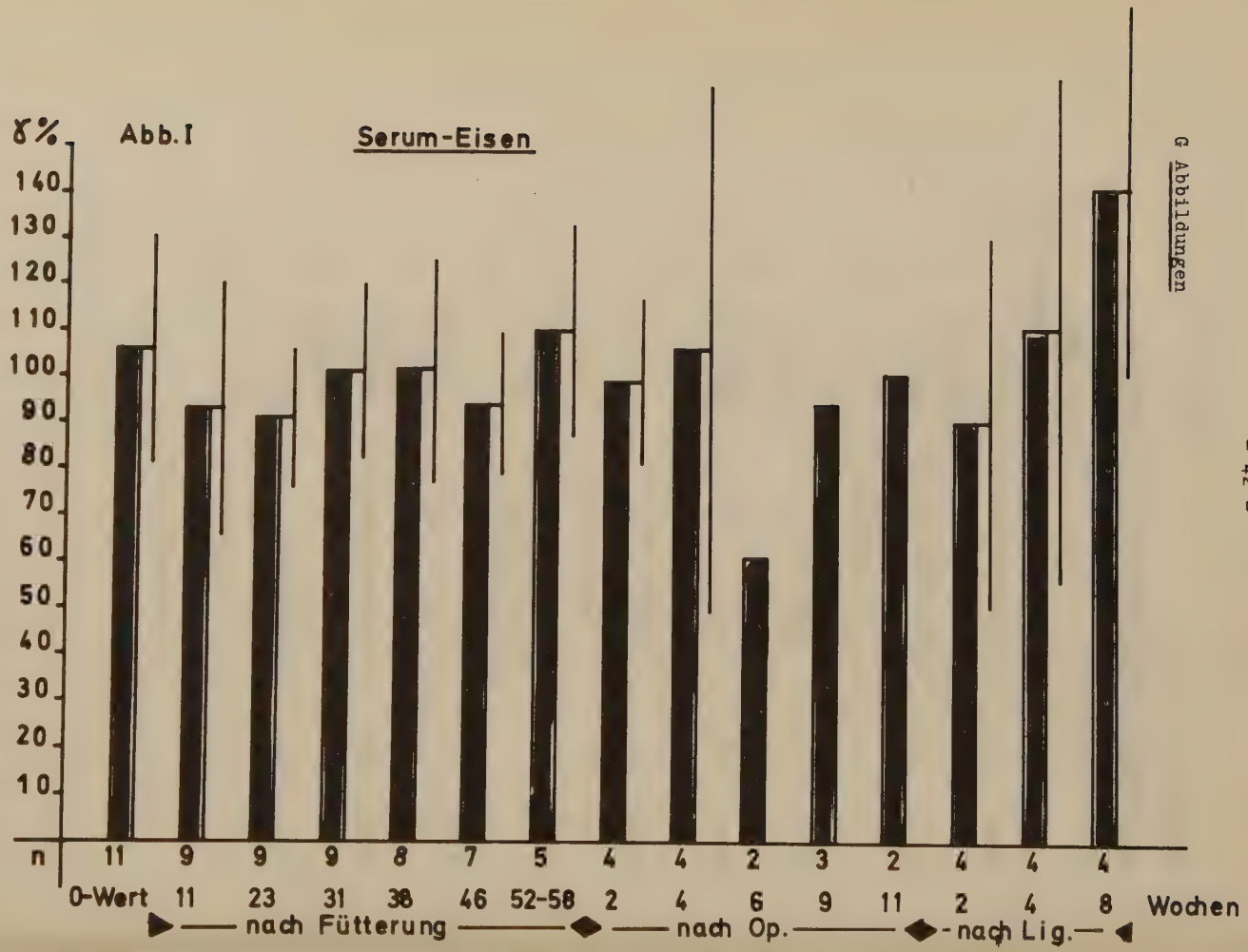
Postop.: Ø

Tab. VII:

Mengenangaben über gefütterten CCl_4:

Spez. Gewicht: 1,598

		Wochenzahl	g/Woche	Menge	Gesamtmenge
Hund	I	34	6	204	
		24	10	240	
					444
Hund	II	34	6	204	
		18	10	180	
					384
Hund	III	25	6	150	
		27	10	270	
					420
Hund	VI	25	6	150	
		33	10	330	
					480
Hund	VII	34	6	204	
		12	10	120	
					324
Hund	IX	34	6	204	
		6	10	60	
					264
Hund	X	27	6	162	
		31	10	310	
					472
Hund	XIV	19	6	114	
		19	10	190	
					304
Hund	XV	26	6	156	
		20	10	200	
					356


γ%
Abb. I
Serum-Eisen
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
n
11 9 9 9 8 7 5 4 4 2 3 2 4 4 4
0-Wert 11 23 31 38 46 52-58 2 4 6 9 11 2 4 8 Wochen
nach Fütterung
nach Op.
nach Lig.

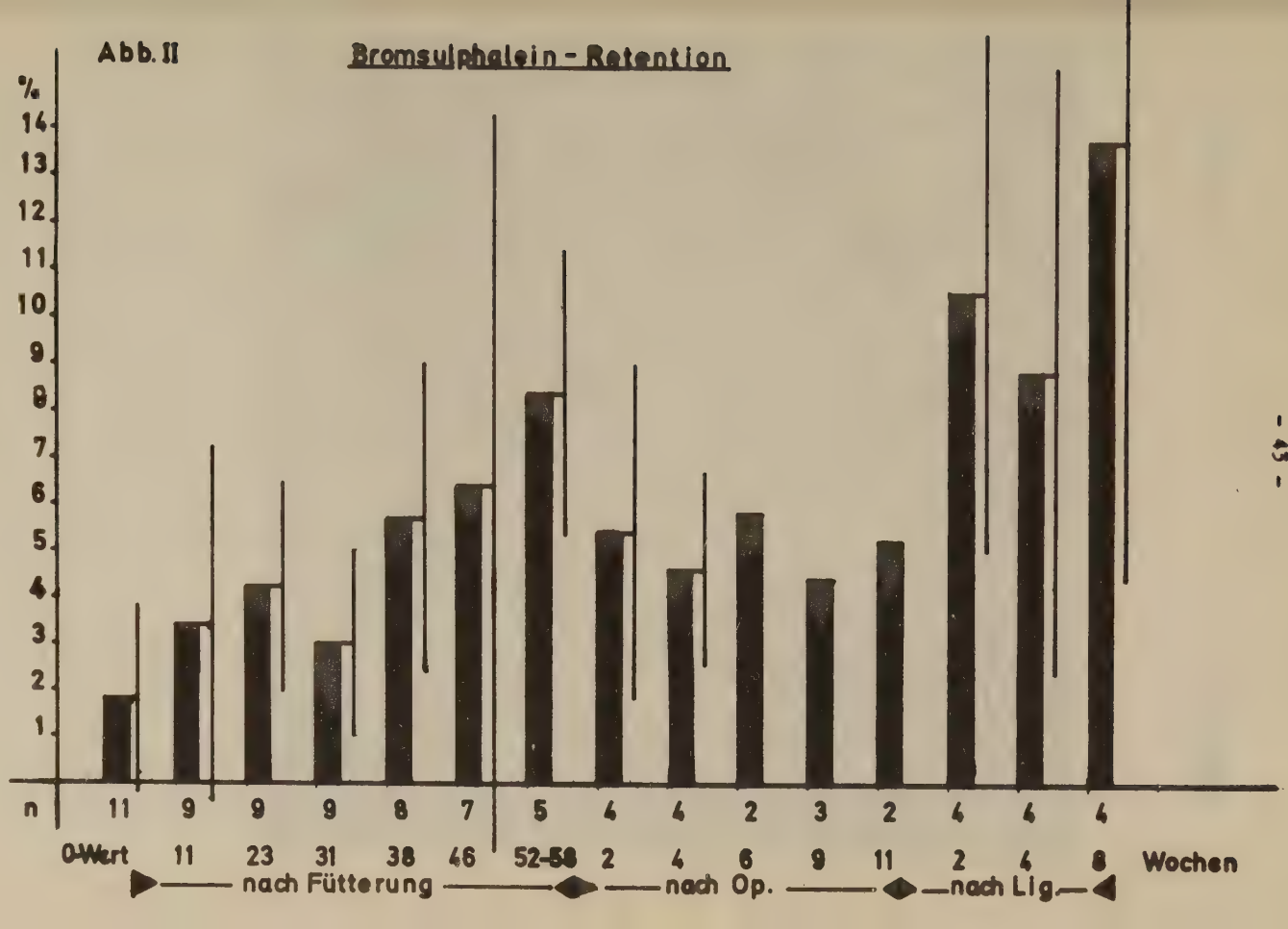


Abb. II
Bromsulphalein - Retention
%
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
n
11 9 9 9 8 7 5 4 4 2 3 2 4 4 4
0-Wert 11 23 31 38 46 52-58 2 4 6 9 11 2 4 8 Wochen
nach Fütterung
nach Op.
nach Lig

Abb. III:

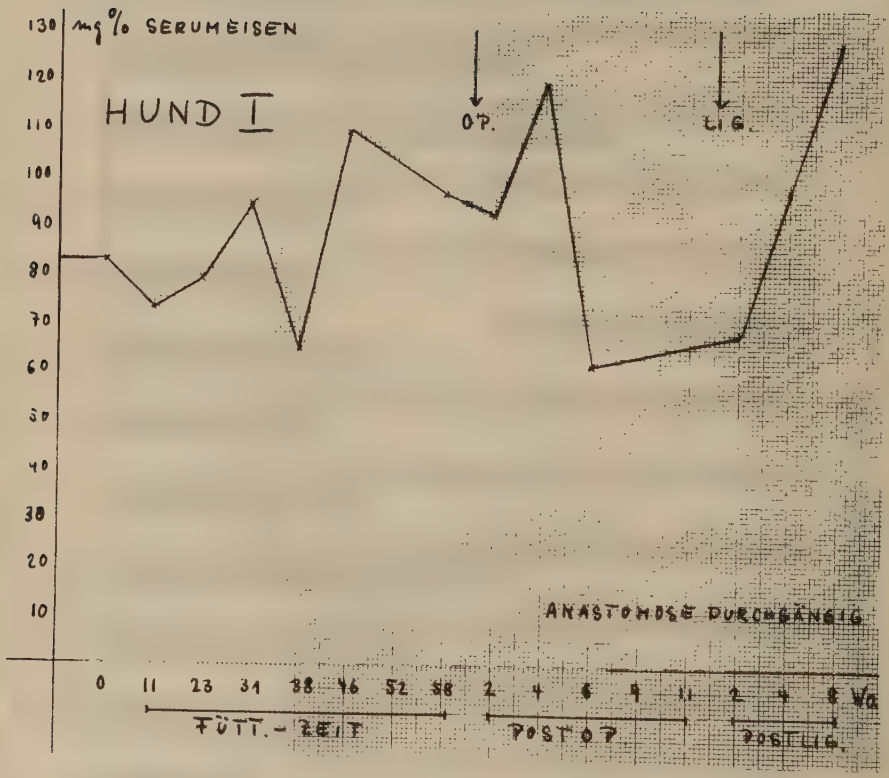

mg% SERUMEISEN
HUND I
OP.
LIG.
ANASTOMOSE DURCHGÄNGIG
FÜTT.-ZEIT
POST OP
POSTLIG.

Abb. IV:

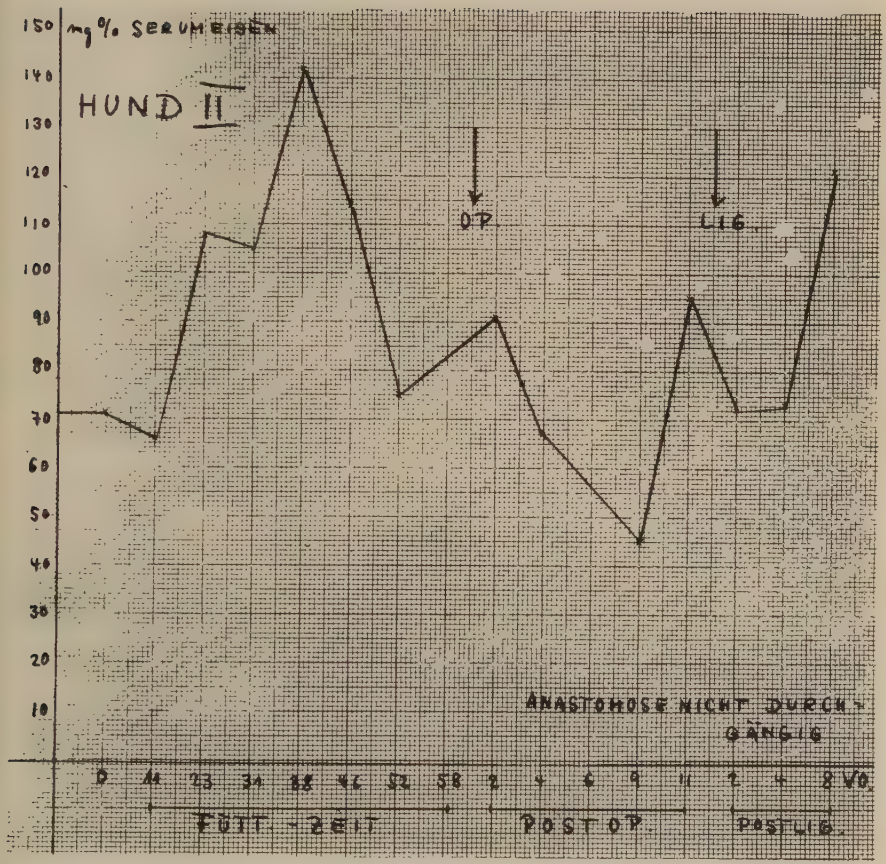

mg % SERUMEISEN
HUND II
OP.
LIG.
ANASTOMOSE NICHT DURCH-GÄNGIG
FÜTT.-ZEIT
POST OP.
POST LIG.

Abb. V:

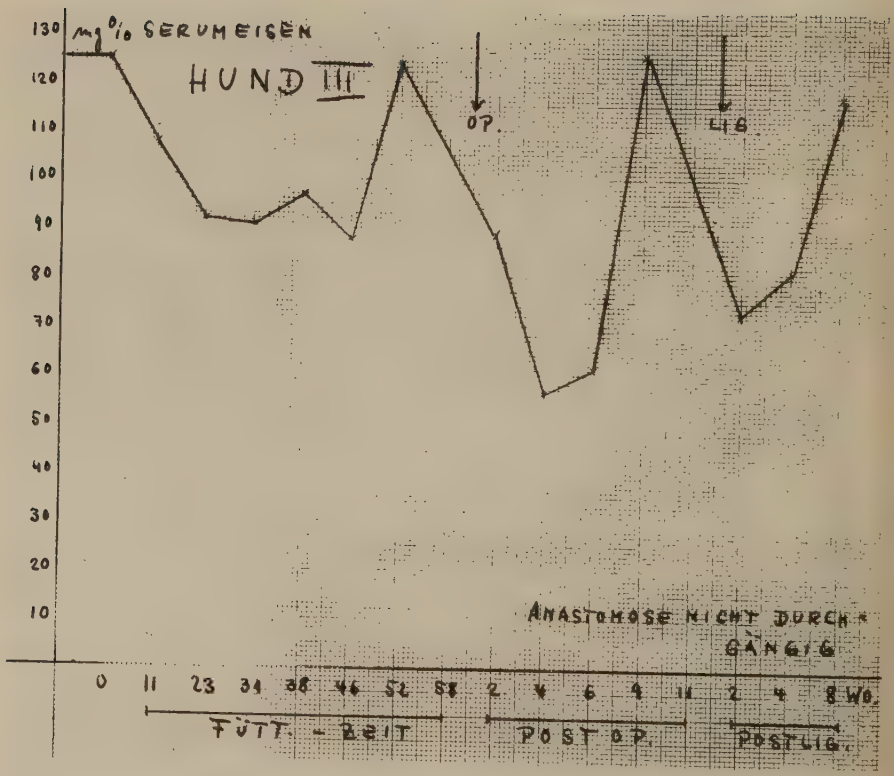

mg% SERUMEISEN
HUND III
OP.
LIG.
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ANASTOMOSE NICHT DURCH-
GÄNGIG
0 11 23 31 38 46 52 58 2 4 6 9 11 2 4 8 WO.
FÜTT. - ZEIT
POST OP.
POSTLIG.

Abb. VI:

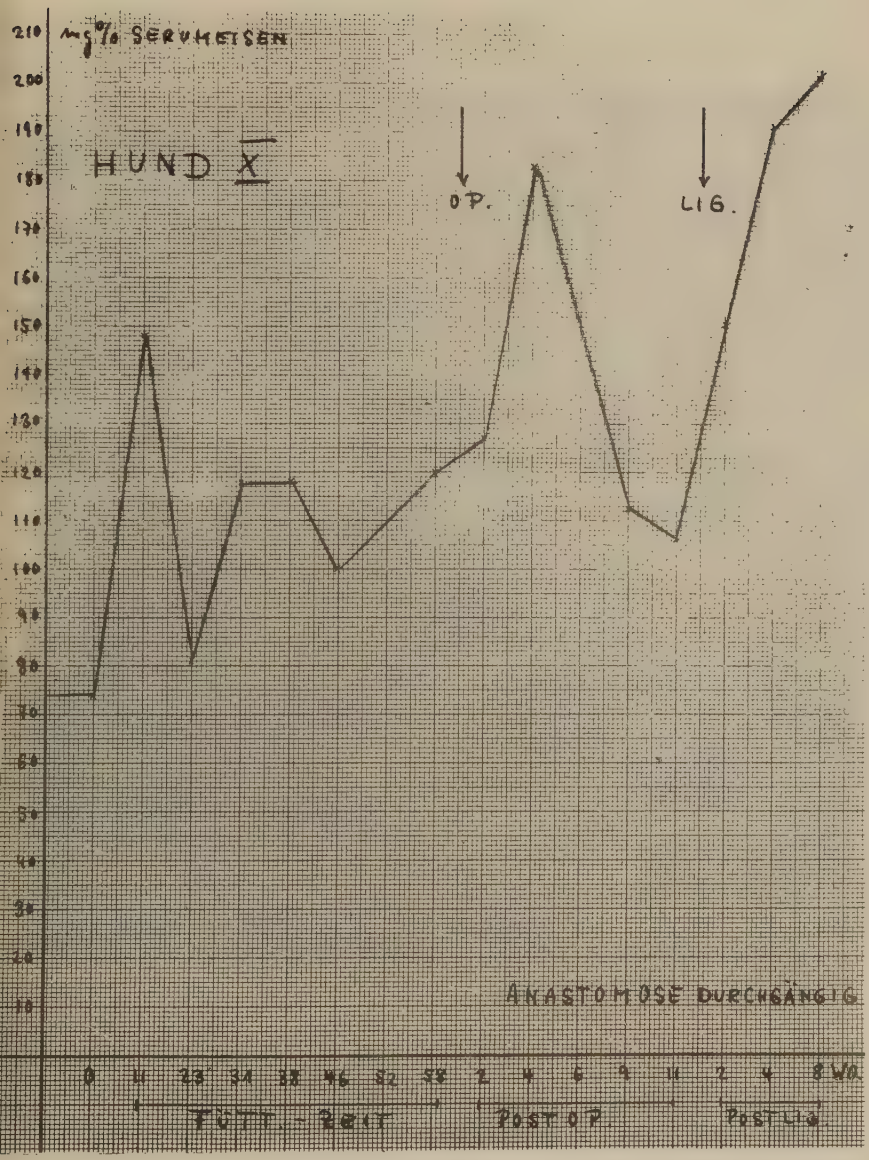

mg% SERUMEISEN
HUND X
OP.
LIG.
ANASTOMOSE DURCHGÄNGIG
0 11 23 34 38 46 52 58 2 4 6 9 11 2 4 8 WO
FÜTT.-ZEIT
POST OP
POST LIG

Abb. VII:

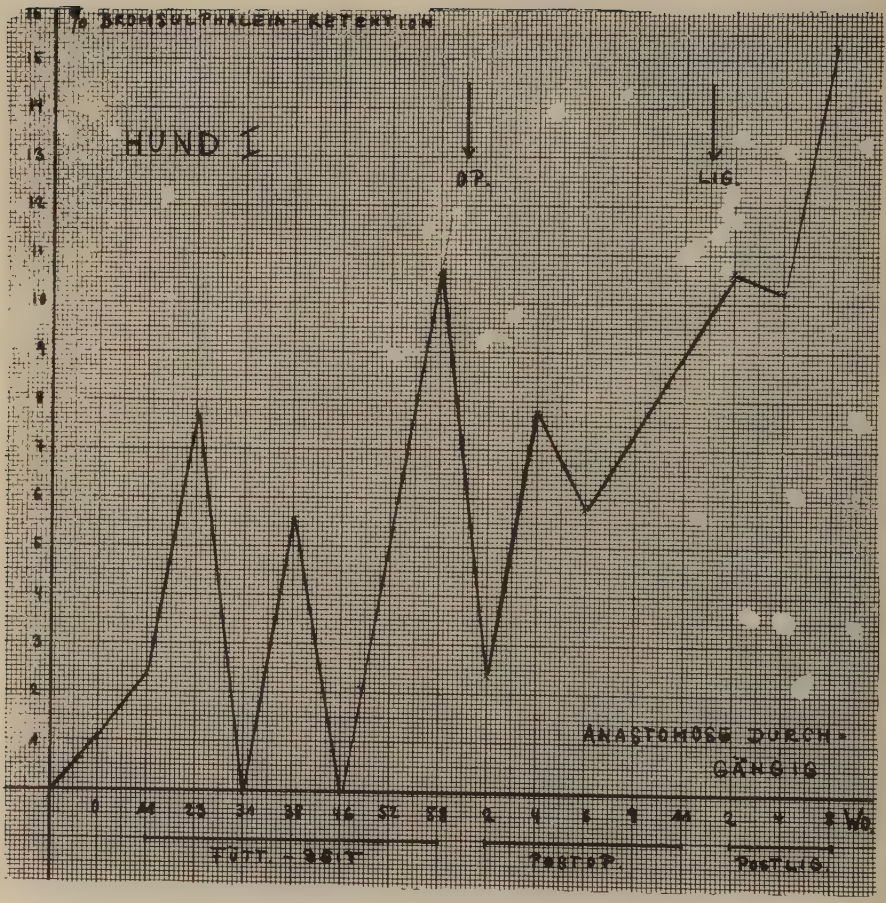

% BROMSULPHALEIN-RETENTION
HUND I
OP.
LIG.
ANASTOMOSE DURCH-
GÄNGIG
Vor OP.
Post OP.
Post LIG.

Abb. VIII:

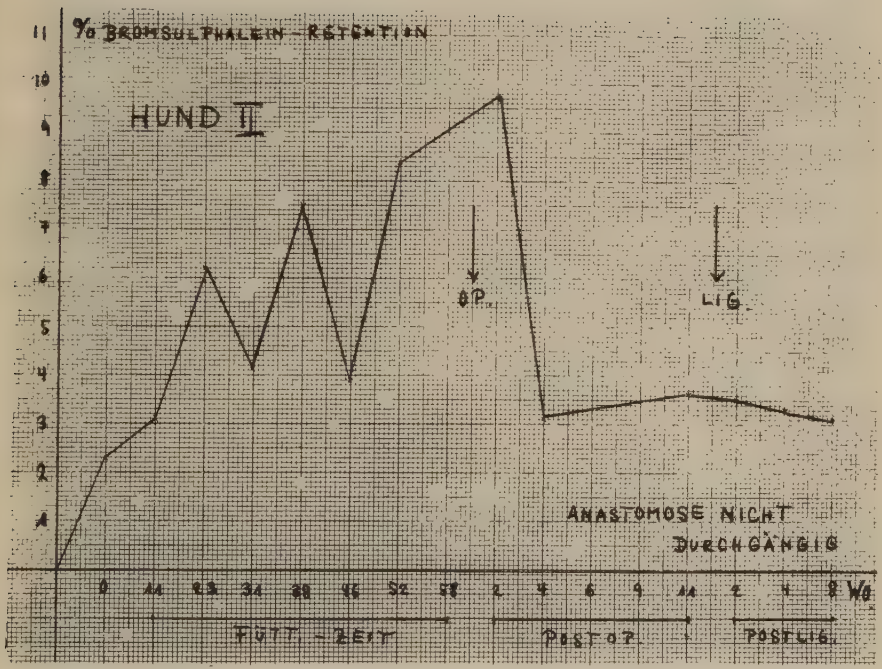
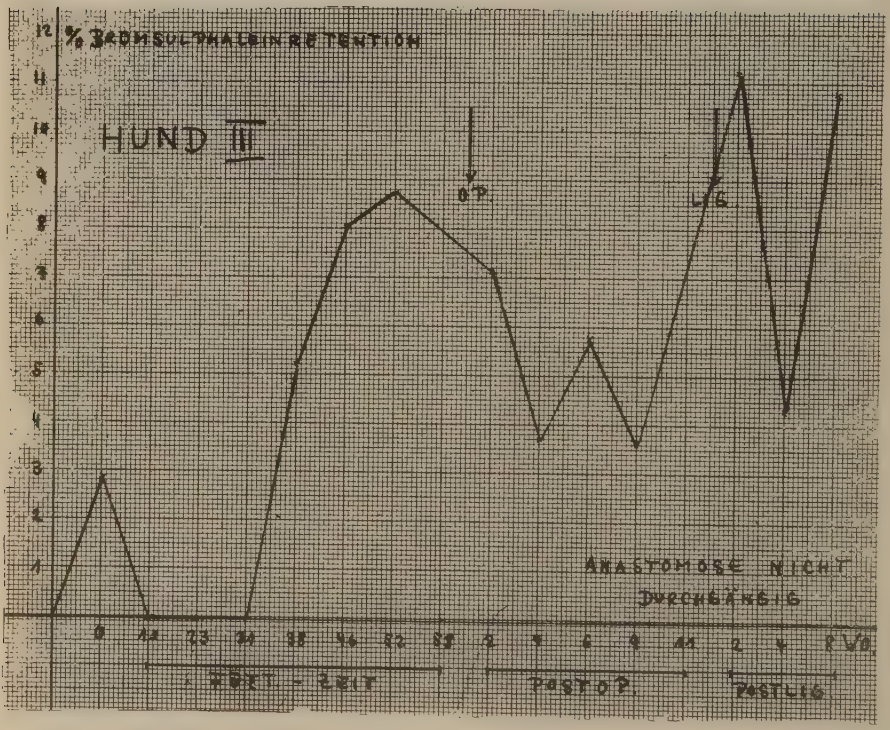

% BROMSULPHALEIN-RETENTION
HUND T
OP.
LIG.
ANASTOMOSE NICHT DURCHGÄNGIG
0 14 28 34 38 46 52 58 2 4 6 9 14 2 4 8 Wo
PUTT-ZEIT
POST OP.
POSTLIG.

Abb. IX:


% SULFOBROMPHTHALEINRETENTION
HUND III
OP.
LIG.
ANASTOMOSE NICHT DURCHGÄNGIG
PRÄ OP. ZEIT
POST OP.
POST LIG.

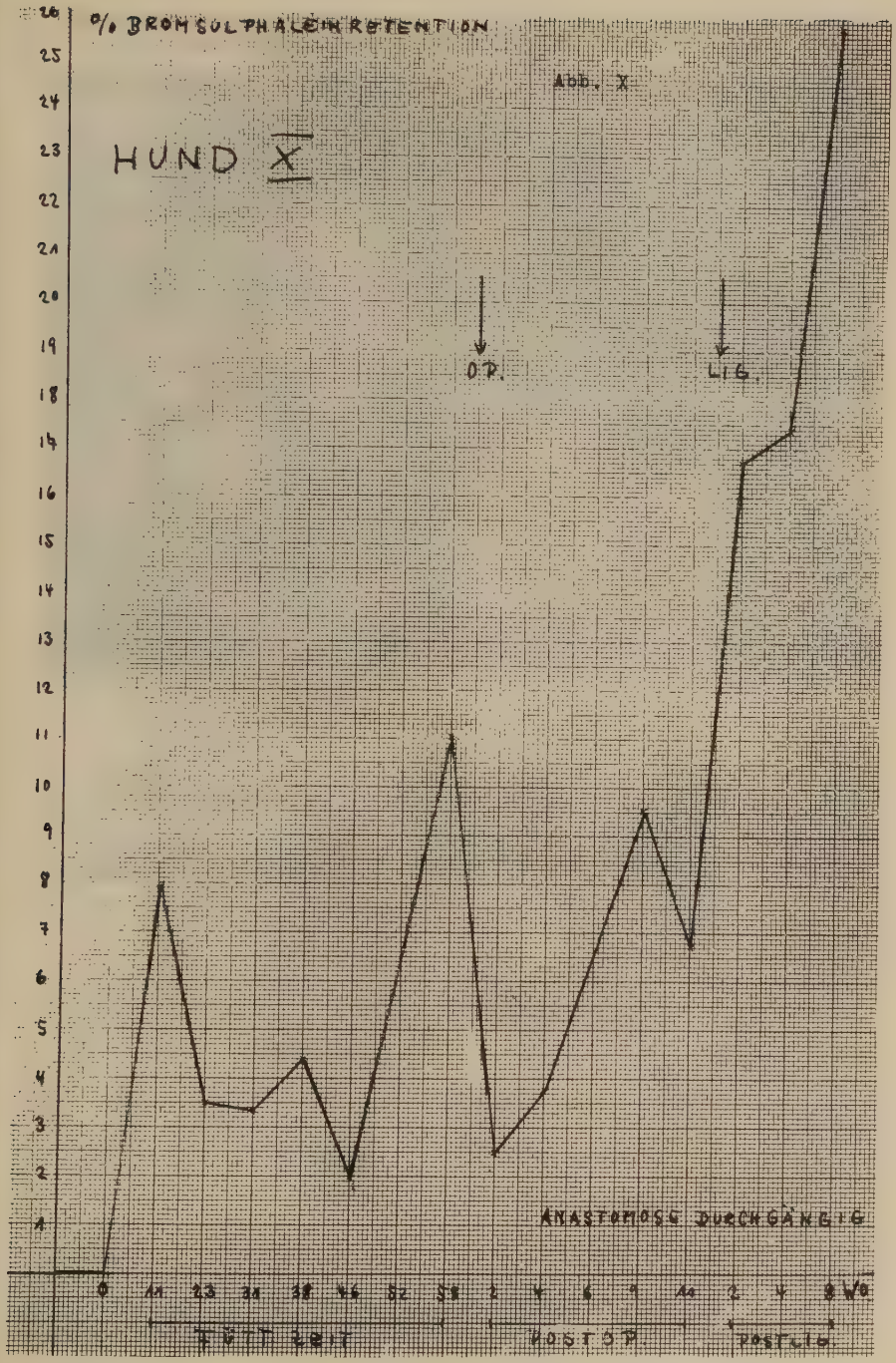
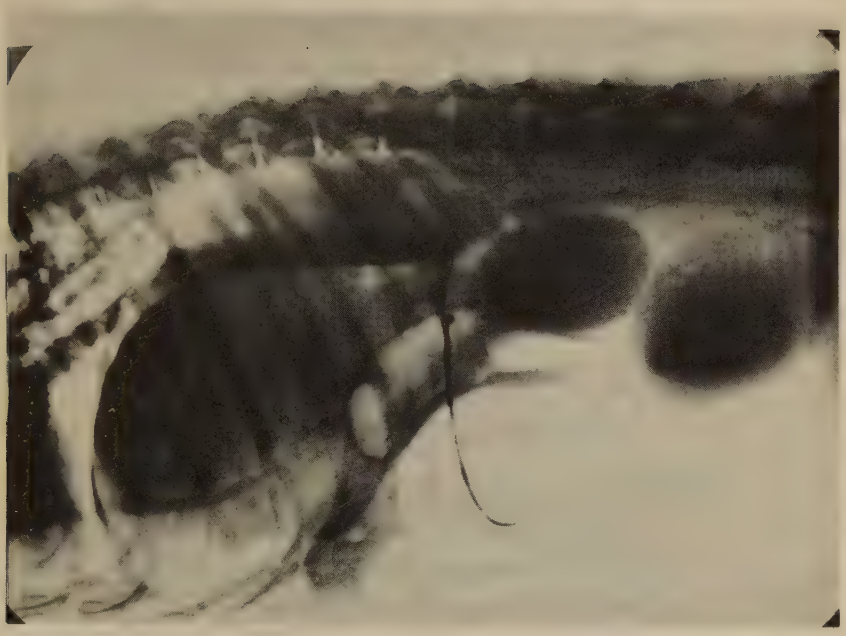

% BROMSULPHALEINRETENTION
Abb. X
HUND X
OP.
LIG.
ANASTOMOSE DURCHGÄNGIG
0
11
23
34
38
46
82
58
2
4
6
9
14
2
4
8 Wo
VOR OP
POST OP
POST LIG.

Bild 1:

H u n d I

Röntgenaufnahme nach Injektion einer 60 %igen Urografinlösung in einen Mesenterialvenenast.
Anastomose durchgängig. Im Shuntbereich Kollateralkreislauf stark ausgebildet.

Bild 2:



H u n d X

Röntgenaufnahme nach Injektion einer 60 %igen Urografinlösung in einen Mesenterialvenenast.
Anastomose gut durchgängig.

H LITERATURVERZEICHNIS

1. BENDA, L., E. RISSEL, H. SCHNACK:
Über das Verhalten des Serumeisenspiegels von Hunden unter Tetrachlorkohlenstoffvergiftung.
Wien. Z. inn. Med. 40, 108-113 (1959).

2. BÜCHMANN, P.:
Eisenresorption und Klinik.
Ergeb. inn. Med. 64, 505 (1944).

3. EGER, W.:
Über Trockensubstanz und Fettgehalt menschlicher Lebern.
Virch. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. 312, 270 (1944).

4. EGER, W., Ch. KLÄRNER:
Über Glykogenbildung und Glykogenablagerung in der menschlichen Leber.
Virch. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. 315, 135 (1948).

5. ERICKSON, C.C., G.P. HECKEL, R.E. KNUTTI:
Blood Plasma Proteins As Influenced By Liver Injury Induced By Carbon Tetrachloride And Gum Acacia.
Amer. J. Path. 14, 537 (1938).

6. IV. Freiburger Symposion über Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten.
Springer, 1957.

7. GARDNER, GEORGE, H., R.C. GROVE, R.K. GUSTAFSON, E.D. MAIRE, M.I. THOMPSON, H.S. WELLS and P.D. LAMSON:
Studies On The Pathological Histology Of Experimental Carbon Tetrachloride Poisoning.
Bull. Johns Hopkins Hospital 36, 107 (1925).

8. GEBELEIN, H. und H.J. HEITE:
Statistische Urteilsbildung für Mediziner.
Springer, 1951.

9. GISINGER, E.:
Serumeisen und -Kupfer bei Leberkrankheiten.
Wien. klin. Wschr. 74, (1962).

10. GOLL, K.H.:
Leberfunktionsprüfung mit Phenoltetrabromphthaleindinatriumsulfonat.
Z. f.d.ges. inn. Med. u. ihre Grenzgebiete Nr. 6, Jg. 15, 305-312 (1960).

11. GREMMEL, W.:
Die Verwendbarkeit des Bromsulphaleins zur Prüfung der Leberfunktion beim Hunde.
Diss. Hannover, 1951.

12. HANFTOVÁ, D., J. SLAVIČEK:
Plasmatisches Eisen und Kupfer bei Leberkrankheiten.
Vuitrui. Lek. 7, 384 (1961).

13. HELLNER, H., NISSEN, R., K. VOSSSCHULTE:
Lehrbuch der Chirurgie, 3. Aufl., 1962.
Gg. Thieme, Stuttgart.

14. HEMMELER, G.:
Serumeisen und Leber.
Klin. Wschr. 18, 1245 (1939).

15. HEILMEYER, L.:
Die Klinik der Entzündungsreaktion und ihre Beeinflussung.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 62, 227 (1956).

16. HEILMEYER, L.:
Ferritinstudien.
Dtsch. med. Wschr. 80, II. 1377 (1955).

17. HOFF, F.:
Klin. Physiologie und Pathologie.
Gg. Thieme, Stuttgart, 1962.

18. JASINSKI, B., O. ROTH:
Larvierte Eisenmangelkrankheit.
Benno Schwabe u. Co., Basel, 1954.

19. KEIDERLING, W. u. H. SCHARPF:
Über die klinische Bedeutung der Serumkupfer- und Serumeisenbestimmung bei Erkrankungen des Leberparenchyms und der Gallenwege.
Ärztl. Forsch. 1, 115 (1952).

20. KEIDERLING, W., M. LEE u. H.A.E. SCHMIDT:
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.
Bd. III, S. 182 (1958).

21. LANDERS, J.W. u. B. ZAK:
Determination Of Serum Copper And Iron In A Single Small Sample.
Amer. J. Clin. Path. 29, 590 (1958).

22. LEEVY, CARROL M., R.M. HOLLISTER, R. SCHMID, R.A. Mac DONALD and Ch.S. DAVIDSON:
Leberregeneration bei experimenteller CCl_4-Vergiftung.
Proc. Soc. exp. Biol. 102, 672 (1959).

23. LINDNER, H.:
Diagnose der Leber- und Gallenwegserkrankungen mit dem Bromsulfaleintest.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1557-1561 (1966).

24. MATASSARIN, B.M. and M.H. DELP:
The Relation Of Serum Iron To Hepatocellular Damage.
Am. J. M. Sc. 224, 622 (1952).

25. PETERSON, R.E.:
The Serum Iron In Acute Hepatitis.
J. Lab. and clin. Med. 39, 225 (1952).

26. PILLER, M.:
Zur Frage der normalen Bromsulphaleinausscheidungskurve.
Gastroenterologia (Basel) 95, 18 (1961).

27. POPPER, H. u. F. SCHAFFNER, New York; deutsch von W. EGER u. J. HALLER, Göttingen:
Die Leber, Struktur und Funktion.
Gg. Thieme, Stuttgart, 1961.

28. REISSMANN, K.R. and M.R. DIETRICH:
J. clin. Invest. 35, 588 (1956).
On The Presence Of Ferritin In The Peripheral Blood Of Patients With Hepatocellular Desease.

29. REISSMANN, K.R., J. BOLEY, J.F. CHRISTIANSON and M.H. DELP:
The Serum Iron In Experimental Hepatocellular Necrosis.
J. Lab. clin. Med. 43, 572 (1954).

30. ROSENTHAL, S.M. u. E.C. WHITE:
Hepatic Function. Pharmacological Behavoir Of Certain Phtalein Dyes. Value Of Selected Phtalein Compounds In Estimation Of Hepatic Function.
J. Pharmacol. and Experim. Therap. 24, 265-288 (1924).

31. SCHOLL, F. u. O. WEINMANN:
Wien. med. Wschr. 101, 991 (1951).
Eisenbelastung und Leberfunktion.

32. SCHREIBER, H.W.:
Zur Pathophysiologie und Chirurgie des Pfortaderhochdruckes.
Langenb. Arch. klin. Chir. 300, 187-270 (1962).

33. SKOUGE, E.:
Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen.
Oslo, 1939.

34. STROHMEYER, G.:
Störungen des Eisenstoffwechsels bei Leberkrankheiten.
Sonderdruck aus "der Internist", 7. Jg., 1. Heft, Januar 1966, S. 33-42, Springer.

35. VANOTTI, A. u. A. DELACHAUX:
Der Eisenstoffwechsel und seine klinische Bedeutung.
Benno Schwabe u. Co., Basel, 1942.

36. WERNZE, H.:
Erweiterte Funktionsdiagnostik der Leber mit Bromsulphthalein.
Med. Klinik 1964, Bd. 59, H. 39, S. 1533-1536.

37. WÖHLER, F. u. F. SCHONLAU:
Über das Vorkommen von Ferritin im Serum.
Klin. Wschr. 37, 445 (1959).

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Kiel:

Bargmann
Fleischhauer
Grewe
Juza
Keller
Kleinfeller
Knese
von Kügelgen
Lochte-Holtgreven
Lullies
Meves
Monjé
Netter
Ohlenbusch
Oksche
Overbeck
Remane
Schiebler
Thews

in Marburg:

Beckmann
Berendes
Bock
Braun-Falco
Dölle
Eggstein
Exner
Gedigk
Gerok
Hamm
Hartmann
Heuser
Hildebrandt
Hornung
Huber
Jacob
Kirchner
Lang
Linneweh
Löhr
Lübbers
Marx
Maurath
du Mesnil de Rochemont
Neubauer
Nieth
Overbeck
Poetschke
Rodeck
Rohen
Salfeld
Sauer
Schadewaldt
Schiff
Schlegel
Schleyer
Schmid, W.
Schölmerich
Schwaiger
Siegert
Siess
Staib
Stein
Stender
Straub
Streicher
Waller
Würterle